

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Königsberg (Pr.)  
[Direktor: Prof. Dr. *Krauspe*.])

## **Ergebnisse vergleichender pathologisch-anatomischer Untersuchungen des Gehirns unter besonderer Berücksichtigung der Altersveränderungen.**

Von  
Dozent Dr. med. habil. **Walter Müller.**

Mit 20 Textabbildungen.

(Eingegangen am 12. August 1938.)

Im Rahmen der pathologisch-anatomischen und pathologisch-physiologischen Betrachtungsweise gibt es Fragestellungen, die im Verlauf der Arbeitsmöglichkeiten einer einzigen Generation der experimentellen Lösung nicht ohne weiteres zugeführt werden können. In allererster Linie sind hier die Vorgänge des Alterns und des Altwerdens des langlebigen z. B. menschlichen Organismus zu nennen. Es ist unmöglich, Vorgänge des natürlichen, menschlichen Lebensgeschehens experimentell in ihren wesentlichen Äußerungen zu beschleunigen, und es gibt keine Möglichkeit, einen Menschen oder im vergleichenden Experiment einen tierischen Organismus „künstlich alt“ zu machen, auf jeden Fall nicht in der Art und Weise, daß sich gewebliche Veränderungen oder Stoffwechselvorgänge genau so abspielen wie im physiologischen oder auch im pathologischen menschlichen Senium. Abgesehen von gewissen Aufschlüssen, die wir durch das Studium innersekretorischer Störungen z. B. aus der Keimdrüsenpathologie erhalten können, sind uns die Möglichkeiten einer experimentellen Altersforschung an Tiermaterial, das dem menschlichen Organismus einigermaßen adäquat ist, zunächst verschlossen. In der vorliegenden Arbeit soll versucht werden, aus vergleichenden pathologisch-anatomischen Gehirnuntersuchungen an Wirbeltieren und am Menschen gewisse Schlüsse an einem Material zu ziehen, an dem als Experimentator ausschließlich die Zeit und das Leben gearbeitet haben. Wenn auch im Vordergrund der Arbeit die Merkmale stehen, die als „Altersveränderungen“ aufzufassen sind, so soll doch gleichzeitig auch auf einige andere vergleichende Befunde eingegangen werden, die sich im Verlaufe der Untersuchungen ergaben.

Die Anatomie der Altersveränderungen des Nervensystems, insbesondere des zentralen Nervensystems, kann unter zweierlei Voraussetzungen und Gesichtspunkten betrachtet werden. Einmal in ihrer „physiologisch“ auftretenden Form des normalen Altwerdens, der physiologischen Abnutzung und des Verbrauchwerdens des Organs im

Rahmen der Physiologie des Wachstums und Vergehens des Organismus, andererseits unter den pathologischen Gesichtspunkten, die ihre wesentlichsten Anregungen ursprünglich von klinisch-psychiatrischer Seite erhielten, aus dem Bestreben heraus für die psychiatrischen Krankheitsbilder der senilen Demenz und der präsenilen Psychosen morphologisch faßbare Unterlagen zu erhalten. Beide Betrachtungsweisen sind eng verknüpft mit den allgemein-biologischen Fragen des Alterns der Gewebe überhaupt. Das Schrifttum über diese allgemein-biologischen Erscheinungen des Alterns ist ein sehr ausgedehntes. Es kann und soll hier nicht auf die vielen Arbeiten und die verschiedensten Theorien im einzelnen eingegangen werden. Ich beschränke mich auf eine kurze Zusammenfassung der wesentlichsten Anschauungen, die für unsere Fragestellung wichtig sind. Für Einzelheiten verweise ich auf die Arbeiten von *Rössle*, *Ribbert*, *Metschnikoff*, *Mühlmann*, *Korschelt*, *Hirsch*, *Ruzicka*, *Wetzel*, *Gellerstedt*, *Kotovsky*, *Bürger*, in denen sehr umfassende Schrifttumsangaben zu finden sind. Zwei große Gruppen stehen sich zunächst einander gegenüber. Auf der einen Seite wird ein einziges Organsystem dem Altern des Gesamtorganismus übergeordnet. Die Formulierung, daß der Mensch das Alter seiner Gefäße hat, ist eine der bekanntesten. Das Altern des Gefäßsystems soll die Voraussetzung für das Altern der übrigen Gewebe sein. Verschiedene andere Autoren, z. B. *Ribbert*, *Mühlmann*, nehmen eine unmittelbare Abhängigkeit der Altersveränderungen von dem Zentralnervensystem an. *Müller-Deham* geht in seiner kürzlich erschienenen Darstellung der inneren Erkrankungen im Alter ebenfalls auf diese Theorien ein. Er führt besonders auch an, daß für die körperlichen Erscheinungen des Alters eine Reihe von subcorticalen Zentren von Bedeutung seien. Auf der anderen Seite steht die Auffassung, daß ein *gleichgeartetes* Altersgesetz für sehr verschiedene Gewebe gültig ist. Diese Anschauung betont besonders *Bürger* auf Grund seiner und seiner Mitarbeiter fortlaufenden Untersuchungen über die chemischen Altersveränderungen im Organismus. Das Wesentliche ist seiner Anschauung nach eine primäre Verarmung des Gewebes an Wasser und eine sekundäre Ablagerung von Schlackenstoffen in den Geweben. Die Anhäufung schädlicher Stoffwechselprodukte spielt überhaupt bei der Betrachtung der Alterstheorien eine große Rolle. Man braucht deshalb noch lange nicht zu so extremen Schlußfolgerungen zu kommen, wie z. B. *Metschnikoff*, daß das Altern lediglich durch eine Selbstvergiftung bedingt sei. Es ist aber zweifelsfrei, daß chronischen Autointoxikationen eine große Bedeutung für das Gewebsgeschehen zukommt. In diesem Zusammenhang sind aus der neueren Zeit die Arbeiten von *Leupold* anzuführen. Er fand an ausgedehnten Experimenten, daß eine genügend lange Autolyse, z. B. der Leber, Abbauprodukte entstehen läßt, die eine Schädigung von Leberzellen beim artgleichen Tier hervorrufen.

Von letzteren Ergebnissen ausgehend versuchte ich in früheren Untersuchungen ähnliche Veränderungen auch am Nervensystem durch Injektion von Gehirnautolysaten zu erzielen. Es wurde die Möglichkeit erwogen, daß neben akuten Veränderungen auf Grund der Einwirkung dieser autolytischen Stoffe bei längerer Anwendung vielleicht ähnliche Veränderungen am Gewebe experimentell zu erzeugen wären, wie sie im Alter aufzufinden sind. Bei 15 Kaninchen wurden Gehirnautolysate, die unter sterilen Bedingungen verschieden lange Zeit der Autolyse bei 37° ausgesetzt waren, intravenös, in die Liquorräume und in die Gehirnschubstanz selbst injiziert, um festzustellen, ob sich irgendeine charakteristische Reaktion des Hirngewebes nachweisen ließe. Die mikroskopischen Untersuchungen hatten bis jetzt ein negatives Resultat. Die Experimente wurden dann zunächst nicht weiter fortgesetzt, da anscheinend die verschiedenen Schrankenfunktionen zwischen Blut, Gehirn und Liquor vorläufig noch zu große und zu unkontrollierbare Hindernisse für den Durchtritt der großmolekularen Autolysate bieten. Über experimentelle Untersuchungen zur Überwindung der Blut-Hirnschranke auf physikalischen Wegen wird an anderer Stelle gemeinsam mit *Glawner* berichtet werden.

Die wichtigste Rolle bei der Entstehung der Altersveränderungen spielen nach den neueren Anschauungen die Kolloide. Die kolloid-chemische Betrachtungsweise wurde besonders auf Grund der Arbeiten von *Ruzicka* durch Einführung des Begriffes der Protoplasmahysterese angebahnt. Nach *Ruzicka* gehören Verdichtungsprozesse der Plasmakolloide unbedingt zum Wesen der Alterserscheinungen. In zahlreichen fortlaufenden Beiträgen zum Studium der Protoplasmahysterese und der hysteresischen Vorgänge und zur Kausalität des Alterns sind von *Ruzicka*, *Bauer* u. a. die chemischen Grundlagen für ihre Anschauung vom Altern der Protoplasmakolloide niedergelegt. Bei Besprechung der senilen Plaques in den menschlichen Gehirnen werde ich im Zusammenhang mit den Arbeiten von *v. Braunnmühl*, die auf den *Ruzickas*chen Anschauungen fußen, auf diese kolloid-chemische Betrachtungsweise zurückkommen. Auch *Dhar* betont in zahlreichen Arbeiten die große Bedeutung des kolloid-chemischen Verhaltens. Das Altern soll eine gemeinsame Eigenschaft der anorganischen und organischen Kolloide sein. Von besonderer Bedeutung ist die Dehydration und die sinkende Oberflächenspannung. *Rocasolano* sieht den Übergang des Lebens in den Tod als Folge der Umwandlung der Zellhydrosole in Hydrogele. *Viale* und *Saitschenko* sprechen ebenfalls der Herabsetzung der Zellpermeabilität und der im Alter sinkenden Oberflächenspannung, z. B. des Blutserums, große Bedeutung für das Altern zu. Nach *Marinesco* zeigen die Kolloidgranula in den verschiedenen Lebensaltern ein ganz verschiedenes Aussehen. Er betont vorwiegend auf Grund mikro-histochemischer Untersuchungen, daß alle Naturerscheinungen zu einer Erniedrigung der Energie tendieren. Die Uniformität der energetischen Spannung wird als Ausdruck des natürlichen Todes bezeichnet. Im zunehmenden Alter erleiden die elektrischen Phänomene in den Zellen eine Verminderung. *Dogliotti*, *Santi* und *Macdonald* betonen besonders die Labilität des  $p_H$  im Alter mit der hierdurch bedingten Änderung der Protoplasmabeschaffenheit.

Daß neben allen diesen Gesichtspunkten auch noch andere Dinge eine wesentliche Rolle spielen oder spielen können, ist sicher und bekannt. Besonders deutlich tritt dieses für Zusammenhänge mit der inneren Sekretion zutage, z. B. bei

Betrachtung der Geschlechtsdrüsenfunktion. Weiterhin spielen Ernährungsunterschiede eine Rolle. Nach *Szule* soll der Mangel bestimmter Elemente und Verbindungen die Altersvorgänge beschleunigen. Wichtig sind Albumine, Mineralien und Vitamine. Nach den Untersuchungen der *Steppschen* Schule scheint das Vitamin C von besonderer Bedeutung in der Alterspathologie zu sein. Wieweit die von *Heinrichs* bei Leuten über 60 Jahren gefundene Verlängerung der Blutströmungszeit für den Gewebstoffwechsel von Bedeutung ist, bedarf noch der Klärung, es muß aber als möglich angesehen werden, daß gerade ein so empfindliches Organ wie das zentrale Nervensystem schon auf verhältnismäßig geringe Änderung in der Strömungsgeschwindigkeit mit Stoffwechseländerung reagiert.

Neben diesen in den angeführten Arbeiten erörterten Möglichkeiten kommen sicher auch noch andere uns bis jetzt unbekannte Faktoren bei dem Schwund der Gewebe, sei es im Alter, sei es sonst bei einer nicht aus den bekannten Ursachen heraus zu erklärenden Organatrophie in Frage. Ich denke hier z. B. auch vergleichsweise an die starke Atrophie einzelner Organsysteme bei vielen Fällen von Geisteskrankheiten, insbesondere Schizophrenie, die jedem Obduzenten, der Gelegenheit hat, häufiger solche Fälle zu sehen, durchaus geläufig ist. Auch bei Berücksichtigung der Tatsache, daß viele dieser Fälle an Tuberkulose oder unmittelbarer Inanition zugrunde gehen, bleibt doch immer eine Anzahl von Fällen übrig, bei der sich keine unmittelbare umschriebene Todesursache findet, sondern lediglich eine allgemeine Organatrophie festzustellen ist unter Bevorzugung einzelner Organe. Ich habe unter diesen Gesichtspunkten unsere Sektionsprotokolle auf klinisch sichere Schizophreniefälle durchgesehen und kam zu folgenden Ergebnissen.

In unserem Sektionsmaterial 1936/37 finden sich 46 klinisch sichere Schizophreniefälle und zwar 31 Frauen und 15 Männer. Bei einer Anzahl von Fällen, die weder an einer Tuberkulose, noch an Inanition zugrunde gegangen waren, und die keine sichere faßbare anatomische Grundkrankheit aufwiesen, fand sich eine besonders auffällige Atrophie der Leber. Ich führe folgende zwei Beispiele auszugsweise an:

1. S. Nr. 630/37, 32jährige Frau. Auszug aus der anatomischen Diagnose: Starke allgemeine Atrophie der parenchymatösen Organe. Sehr muskelarmes Herz mit starker Braunfärbung der Muskulatur. Starke Braunfärbung der Leber. Atrophie der Nieren. Braune Milz. Beiderseitige eitrige Parotitis. Mikroskopisch Braune Atrophie der Leber und des Herzens. Lebergewicht: 735 g!

2. S. Nr. 735/37, 23jährige Frau. Auszug aus der anatomischen Diagnose: Dilatation des Herzens in allen Anteilen. Hämorrhagische Infarcierung der Lungen. Atrophie der Leber. Gewicht: 900 g.

Es sind hier nur die vom regelrechten abweichenden Befunde angegeben. Sonstige bemerkenswerte pathologische Veränderungen fanden sich in beiden Fällen nicht.

Die Durchschnittslebergewichte der Schizophreniefälle waren bei den Männern 1338 g, bei den Frauen 1114 g. Zum Vergleich stellte ich an 1000 unserer Sektionsfälle aus dem laufenden Sektionsmaterial über 18 Jahre das Durchschnittslebergewicht fest und fand bei einer Zahl

von 569 Männern ein Durchschnittsgewicht von 1609 g und bei 431 Frauen von 1420 g. Ich bin mir durchaus der Fehlerquelle einer solch einfachen statistischen Berechnung bewußt, glaube aber bei diesen eindeutigen Abweichungen von einer genauen mathematischen Statistik absehen zu können. Ich habe diese Aufstellung lediglich für die Leber durchgeführt, da für dieses Organ die Veränderungen am sinnfälligsten waren. Es erhebt sich natürlich die Frage, ob hier bei weiterem Verfolgen dieser Befunde einerseits und der klinischen Erfahrung mit der Insulinbeeinflussung der Schizophrenie andererseits nicht Hinweise gegeben sind, ganz besonderes Augenmerk auf den Leberstoffwechsel bei der Schizophrenie zu richten.

Die Altersveränderungen des menschlichen Gehirns haben in dem seitherigen Schrifttum eine sehr ausgedehnte Bearbeitung erfahren in einem Ausmaße wie die Altersveränderungen keines anderen Organs. Die Mehrzahl der Arbeiten nahm ihren Ausgang aus klinischen Laboratorien. Sie legten das Hauptgewicht auf *krankhafte* Altersveränderungen, die im wesentlichen zur Klärung der klinischen Krankheitsbilder der senilen Demenz, der arteriosklerotischen Demenz und der präsenilen Psychosen (*Alzheimersche Krankheit*, *Picksche Atrophie*) herangezogen wurden. Wenn auch in vielen dieser Arbeiten auf „physiologische“ Altersveränderungen hingewiesen wurde, so lag doch das Hauptgewicht auf krankhaften Befunden oder, vorsichtiger gesagt, auf Befunden, die als krankhafte gedeutet wurden. Auch hier soll darauf verzichtet werden, bekannte Einzelheiten aus dem sehr ausgedehnten Schrifttum anzuführen. Ich verweise auf die zusammenfassenden Darstellungen in dem Band: „Anatomie der Psychosen“ in dem Handbuch der Geisteskrankheiten. Um nun die Möglichkeit eines Vergleichs von Veränderungen an klinisch-pathologischen Fällen und solchen, die nur „physiologische“ banale Altersinvolution zeigten, zu haben, unternahm *Gellerstedt* unter *Spilmeyers* Leitung den Versuch, an einem sog. reinen Material, soweit das überhaupt möglich ist, die Altersveränderungen zu untersuchen. Auf diese Arbeit, die eine grundlegende Zusammenfassung der Veränderungen bei der banalen Altersinvolution des Menschen gibt, muß hier näher eingegangen werden, da ein Teil der vorliegenden Arbeit die Kenntnis der *Gellerstedtschen* Untersuchungen voraussetzt. Die sehr ausführliche Arbeit, die in Upsala Läkareförenings-Förhandlinger in deutscher Sprache erschienen ist, hat leider bis jetzt im einschlägigen Schrifttum nicht die ihr gebührende Beachtung gefunden.

*Gellerstedt* versuchte den Mangel einer systematischen Darstellung der normalen Altersveränderungen, d. h. also bei solchen Menschen, die klinisch keine Zeichen einer Demenz oder sonstiger cerebraler Erkrankung aufwiesen, abzustellen. Er betont mit Recht, daß eine Beurteilung pathologischer Altersveränderungen des Gehirns nur möglich ist, wenn man über die „reinen“, nicht als krankhaft anzusehenden Veränderungen

ausreichende Kenntnis hat. Allerdings geht aus dem ausgedehnten gesamten Schrifttum deutlich hervor, daß die Grenzziehung zwischen diesen „normalen“ und den pathologischen Altersveränderungen sehr schwierig ist, und daß viele Übergänge bestehen, sowohl klinisch bei der Beurteilung der Frage des normalen Seniums oder des krankhaften Alterns, als auch bei anatomischer Untersuchung. *Gellerstedt* untersuchte auf das gründlichste 50 Gehirne von Menschen über 65 Jahre und als Kontrolle weitere 50 Gehirne von Menschen aus 3 Gruppen: 1. senile pathologische Fälle, 2. Fälle mit jüngerem Lebensalter, 3. Kindergehirne.

Die wichtigsten Befunde dieser Arbeit müssen angeführt werden. Bei makroskopischer Betrachtung der Windungsatrophie waren die Spitze und Konvexität des Frontallappens bevorzugt. Ein großer Teil der Fälle zeigte überhaupt keine makroskopisch erkennbare Atrophie. Eine makroskopisch erkennbare Verdickung der weichen Häute bei Greisen soll nicht die Regel sein.

Bei mikroskopischer Untersuchung fand sich ein häufiger seniler Zellschwund des Isocortex, besonders im Bereich der 3. und 5. Rindenschicht. Bezüglich der *Purkinje*-Zellen im Kleinhirn wird eine häufige Lichtung in den peripher gelegenen Läppchenkuppen besonders in den dorsalen Hemisphärenanteilen hervorgehoben. Das Gleiche soll für die Körnerschicht zutreffen. Aus eigener Anschauung heraus muß betont werden, daß bei kritischer Betrachtung der Bilder in der *Gellerstedtschen* Arbeit (Abb. 6 und 7) diese Befunde nicht sehr überzeugend sind. Sie sind zumindest lange nicht so eindeutig, wie sie es bei anderen Prozessen sind, auf die verwiesen wird. Die Befunde von *Sträußler*, *Scherer* bei der Paralyse sind doch viel weitgehender. Auch meine eigenen Kleinhirnuntersuchungen ergaben viel weitgehendere Aufhellungen bei der Paralyse, so daß diese Gegenüberstellung von *Gellerstedt* nicht ohne weiteres als beweisend angesehen werden kann. Unseres Erachtens ist gerade bei Beurteilungen von solchen Aufhellungen und Zellausfällen in den Kuppen der Kleinhirnkörnerschicht größte Vorsicht am Platze. Ebenso ist Kritik auch bei einer vergleichenden Beurteilung von Tierkleinhirnen und Menschenkleinhirnen geboten. Bei meinen jetzigen Untersuchungen fand ich besonders beim Hund verhältnismäßig zellarme Kleinhirnkörnerschichten als regelrechtes Bild, das in solch geringer Dichte beim Menschen als sicher pathologisch anzusprechen wäre.

Die wichtigsten senilen Ganglienzellveränderungen, die *Gellerstedt* beschreibt, sind die Zellschrumpfung, die granulo-vacuoläre Degeneration und die senile Chromatolyse. Ausführlich wird die Ablagerung von Lipoidpigment in den Ganglienzellen behandelt. Die Beurteilung, welcher Grad und welche Ausbreitung der intracellulären Lipoidspeicherung schon als pathologisch aufzufassen ist, ist schwierig, da an und für sich die Lipoidspeicherung der Nervenzellen einen physiologischen Vorgang darstellt. Die ersten Spuren fand *Mühlmann* schon im 2. bis 3. Lebensjahr. Der senile Verfettungsprozeß befällt das senile Hirn von Fall zu Fall sehr launisch. Er geht nicht mit dem Alter parallel und steht nicht in direktem Zusammenhang mit dem Grad der klinischen Symptome. Es dürften keine durchschnittlich deutlichen Mengenunterschiede der Lipoide in gesunden und geisteskranken Greisenhirnen vorhanden sein. Gewisse äußere Faktoren, wie z. B. konsumierende Krankheiten, scheinen die eigentliche Pigmentatrophie zu steigern. Die großzelligen Rindenschichten sind bevorzugt. Auf die von *Gellerstedt* erhobenen Veränderungen im Silberbild gehe ich weiter unten bei Besprechung der eigenen Befunde ein. Die Untersuchung der Markscheiden ergab einen gut nachweisbaren Markscheiden-schwund in der senilen Hirnrinde. Formveränderungen der Nervenfasern sind im „Normalsenium“ sehr häufig. Im Gegensatz zu den meisten sonstigen Literatur-

angaben fand *Gellerstedt* typische qualitative Veränderungen der Gliazellen für das Senium charakteristisch. Sie zeigen eine eigenartige progressive Veränderung, während die regressiven Veränderungen im Hintergrund stehen. In den Gliazellen der Rinde findet sich eine starke Lipidstoffspeicherung, ohne daß eine Parallelität zwischen Ganglienzellverfettung und Gliazellverfettung nachgewiesen werden konnte. Es wird angenommen, daß das Gliafett aus den bei dem senilen Markschwund freiwerdenden Abbaustoffen her stammt. Bei den Untersuchungen über den Eisengehalt fand sich im Senium regelmäßig auch eine granuläre Eisenspeicherung in der Rinde, die allerdings nur in einigen wenigen Fällen starke Ausmaße erreichte. Die Corpora amylacea treten an den anatomischen und histologischen Grenzflächen regelmäßig auf.

Nach dem Erscheinen der großen *Gellerstedtschen* Übersicht mit der zusammenfassenden ausführlichen Literaturdarstellung sind für die vorliegende Fragestellung nur noch kleinere Einzelarbeiten erschienen, die kurz angeführt werden sollen. *Maleci* untersuchte die Frage der Zahl der Nervenzellen im Senium. Er wählte zu diesem Zwecke den gut bekannten, scharf umschriebenen Facialiskern aus und kam zu dem Ergebnis, daß eine Verminderung der Zahl der Nervenzellen im Senium auftritt. *Bouman* faßt auf Grund seiner Untersuchungen die senilen Plaques, die Fibrillenveränderungen und die Neuritenveränderungen um die senilen Plaques herum als eine Hyperdifferenzierung auf, in der Art eines übertriebenen Strebens des Nervengewebes, sich in der Richtung eines spezifischen Neurons zu differenzieren. Die Natur des reizausübenden Faktors für diese Hyperdifferenzierung ist noch unbekannt. *Bouman* zieht eine Reaktion auf Traumen als reizauslösendes Moment in Frage. *Divry* untersuchte 35 Fälle von seniler Demenz auf das Vorhandensein von senilen Plaques und Fibrillenveränderungen. Er kommt im Gegensatz zu anderen Untersuchern zu dem Ergebnis, daß diese beiden Veränderungen im Silberbild keine konstante Manifestation der senilen Demenz darstellen. In 2 Fällen fanden sich überhaupt keine Drusen. *Bravetta* vertritt auf Grund seiner Untersuchungen die Anschauung, daß die senilen Plaques infolge noch nicht gut bekannter chemisch toxischer Vorgänge entstanden. Er nimmt an, daß die Plaques auf die Mikroglia einen chemotaktischen Reiz ausüben, wodurch es zu einem Abbau der Plaques kommen könnte. Diese Anschauung widerspricht jedoch der Tatsache der Irreversibilität der Altersvorgänge überhaupt.

Bevor ich zur Schilderung meiner eigenen Befunde an 221 menschlichen Gehirnen und 59 Tiergehirnen übergehe, soll ein kurzer Überblick über bekannte Altersveränderungen am Tiergehirn gegeben werden. Meines Wissens liegen hierüber insbesondere bei höheren Säugetieren nur wenige Einzeluntersuchungen vor. *Joest* gibt in seiner speziellen Pathologie der Haustiere einige kurze Hinweise. Makroskopisch sind die Meningen leicht verdickt. Das Gehirn ist verkleinert und erscheint geschrumpft. Es findet sich ein Hydrops meningeus ex vacuo. Die Ventrikel sind erweitert mit entsprechender Flüssigkeitsansammlung. Das Ependym ist verdickt. Das Gehirn ist derber durch eine Vermehrung der Glia bei Schwund der nervösen Elemente. An den Ganglienzellen findet sich eine Vermehrung des Pigmentgehaltes und Schrumpfungsvorgänge. *Singer* gibt in seiner ausführlichen, referierenden, vergleichenden Übersicht der pathologischen Anatomie und Physiologie des Zentralnervensystems ähnliche Befunde an. Er betont, daß altersatrophische Veränderungen an den Geweben des Zentralorgans beim Tier, das selten ein Senium erreiche, kaum zur Beobachtung kommen. Beim Hund kennt man Zustände von Altersverblödung. Das mikroskopisch-anatomische Substrat ist kaum verschieden von jenen Zuständen, wie wir sie bei der senilen Demenz des Menschen anzutreffen gewohnt sind. Die Gehirnwindungen sind atrophisch. Die Marklager sind geschwunden, die Hirnhöhlen erweitert, der innere und äußere Liquor vermehrt. Mit feinatomischen Untersuchungen befaßte sich *Kikuchi* am Institut von *Dobberstein*. Er untersuchte 25 Pferdegehirne im Alter von 2½ Monaten bis zu

30 Jahren unter besonderer Beachtung des Lipoidgehaltes, des Eisengehaltes und des Kalkgehaltes. Das Lipoidpigment in den Ganglienzellen nimmt im Verlauf des Lebens der Tiere zu. Gliazellen und auch Adventitiazellen enthalten mit zunehmendem Alter reichliche Mengen von Lipoid. Ebenso nimmt die Intensität der Eisenreaktion in bestimmten Zentren mit steigendem Alter so regelmäßig zu, daß man hierin eine normale Alterserscheinung erblicken muß. Untersuchungen über „Veränderungen im Silberbild“, die für die menschlichen Altersveränderungen sehr wesentliche Befunde aufzeigten, wurden nicht vorgenommen. Eine Betrachtung der Bilder, die *Kikuchi* seiner Arbeit beigibt, erweist, daß die Pigmentablagerungen in den Ganglienzellen lange nicht so stark sind, wie sie von der menschlichen Pigmentatrophie der Ganglienzellen her bekannt sind. Im Rahmen einer Arbeit über die Neuroglia im Senium berichtet *Canziani* über Gliaveränderungen bei einer senilen Katze. Die Arbeit beschränkt sich lediglich auf eine Beurteilung der Astrocytenglia. Bei dieser senilen Katze fand sich im Astrocytenbild nur eine leichte Hypertrophie der Astrocyten nebst einer Neigung zu fibröser Umwandlung. Als zuverlässigste Angabe in der Richtung unserer Betrachtungsweise erwähnt *Spatz* im Lehrbuch der Geisteskrankheiten von *Bumke*, innerhalb eines Abrisses der pathologisch-anatomischen Veränderungen der senilen Psychosen, gemeinsame Untersuchungen mit *Romeis* an senilen Hunden, bei denen sich im Silberpräparat keine Veränderungen fanden. *Spatz* betont als besonders bemerkenswert, daß noch niemals bei senilen Tieren im Silberpräparat die senilen Plaques gefunden wurden. *Metschnikoff* beobachtete Ablagerungen von Alterspigment in den Ganglienzellen von Papageigehirnen. *Harms* untersuchte die Frage des natürlichen Absterbens durch Beobachtung der letzten Lebensstadien von Röhrenwürmern und kam zu dem Ergebnis, daß die erste Ursache des Absterbens in der beginnenden Degeneration des zentralen Nervensystems zu suchen sei. Weiterhin untersuchte er einen 17jährigen senilen Hund und fand eine Reduktion der *Purkinjeschen* Zellen im Kleinhirn auf etwa ein Drittel gegenüber der Zahl bei einem jungen lebenskräftigen Hund. Einen ähnlichen Befund konnte er weiterhin an dem Gehirn eines etwa 20jährigen Dompfaffen erheben. *von Hansemann* fand bei der Stabheuschrecke an alten Tieren Veränderungen an den Ganglienzellen mit Nekrosen, Verkalkungen und Entartungen. *Hodge* untersuchte altersatrophische Bienengehirne und fand eine Verminderung der Zahl der Ganglienzellen auf fast ein Drittel der ursprünglichen Zahl. Ähnliche Befunde erhob *Pizzell-Goodwich* bei den Honigbienen. Auch die auf Veranlassung von *Rössle* durch *Schmidt* vorgenommenen Untersuchungen an alten Bienen ergaben atrophische Veränderungen. *Szabo, S.* und *M. Szabo* fanden bei Schneckenuntersuchungen im Alter eine Pigmentanhäufung in den Nervenzellen. *Korschelt* beobachtete an den Ganglienzellen alter Süßwasserkrebse Umbildungen und Auflösungen.

In all den angeführten Einzelarbeiten und Einzelbeobachtungen an Tieren finden sich mit Ausnahme des kurzen Hinweises von *Spatz* keinerlei Untersuchungen mit Silberimprägnationen, die entsprechend den Erfahrungen beim Menschen gerade für die Beurteilung von Altersveränderungen am wesentlichsten sind.

Die an und für sich verwunderliche Tatsache, daß nur so wenige und unsystematische Untersuchungen über Altersveränderungen beim Tier vorliegen, findet ihre Erklärung in der Schwierigkeit der Materialbeschaffung von senilen Tieren. Ich verdanke mein verhältnismäßig zahlreiches Material der Städtischen Tierkörperverwertungsanstalt in Köln, die mir während mehrerer Monate die nicht ausgeweideten Schädel von wirklich alten Hunden, Katzen, einigen Pferden und eines einge-



gangenen Damhirsches zur Verfügung stellte. Es handelt sich mit Ausnahme der Pferde durchweg um Tiere, die wegen fortgeschrittener Altersschwäche im hohen Alter getötet worden waren. Es war leider nicht möglich, genaue Altersangaben für die Tiere zu bekommen. Es steht aber fest, daß es sich um wirklich alte Tiere handelte, die lediglich wegen ihrer Altershinfälligkeit getötet wurden. Bei Betrachtung des Schädels wurde stets auf die Zahnbeschaffenheit geachtet, um eine gewisse Sicherstellung für das Lebensalter zu haben. Auf eine genaue Festlegung des Alters nach einzelnen Jahren wurde verzichtet, da sich bei Sichtung des entsprechenden Schrifttums aus der Veterinärmedizin zeigte, daß gerade bei alten Tieren eine genaue Schätzung des Lebensalters auf Grund des Gebisses nicht sicher möglich ist. Wir begnügten uns mit der Feststellung, daß es sich um Tiere handelte, die jenseits der Grenze standen, die z. B. Kroon für Hunde und Pferde als Übergang zum Alter angibt. Gressel gibt zwar für Pferde genauere Angaben, die es in vielen Fällen ermöglichen sollen, auch bei älteren Tieren das genaue Alter zu bestimmen, betont aber selbst, daß Abweichungen doch häufig sind. Unsere untersuchten Hunde standen sicher jenseits der von Busack als Altersbeginn angegebenen Grenze von 5—8 Jahren.

Über die größte Lebensdauer der einzelnen Tiere sind die Kenntnisse nicht eindeutig. Korschelt gibt eine ausführliche Übersicht über die bekannten Daten. Für Pferde finden sich in der Literatur einige sehr hohe Altersangaben, die allerdings genau so mit Vorsicht zu betrachten sind, wie sehr hohe Altersangaben beim Menschen, z. B. über 105 Jahre. Als Kuriosum sei erwähnt, daß das Pferd, das von Feldmarschall Lacy im Türkenkrieg geritten wurde, 46 Jahre alt gewesen sein soll. Das Leibpferd Friedrich des Großen „Condé“ erreichte ein Alter von 40 Jahren. Die Untersuchungen von Disselhorst an dem landwirtschaftlichen Institut in Halle bleiben weit unter diesen Zahlen und haben als Höchstwert 26 Jahre. Für Hunde liegt das höchste Lebensalter in den meisten Fällen unter 20 Jahren, für Hauskatzen gelten 9—10 Jahre als das gewöhnliche Lebensalter, wenn es auch Ausnahmen gibt, die ein erheblich höheres Alter erreichen sollen.

Wenn auch das Hauptgewicht der vorliegenden Arbeit auf den *vergleichenden* Untersuchungen liegen soll, so muß doch zunächst etwas näher auf die menschlichen Gehirnbefunde eingegangen werden. Trotz zahlreicher vorliegender Untersuchungen über die Altersveränderungen war es notwendig, aus eigener Anschauung heraus menschliches Vergleichsmaterial zu kennen und unter speziellen Gesichtspunkten zu untersuchen. Es ist aus äußeren technischen Gründen unmöglich, bei einer Zahl von über 200 menschlichen Gehirnen, die ich untersuchte, alle Färbemethoden auszuführen oder aus allen Hirnabschnitten zu untersuchen. Ich beschränkte mich auf die Untersuchung des Stirnhirns, des Schläfenlappens

mit Hypocampus und Ammonshorn. In zahlreichen Fällen wurde weiterhin der Hirnstamm untersucht und in manchen Fällen aus speziellen Erwägungen auch noch andere Gebiete. Als Färbemethode wurde stets eine Fettfärbung und die Silberimprägnation nach *Bielschowsky* zur Darstellung der Nervenfasern angewandt. Auf das Silberbild wurde bei jedem Fall aus vergleichenden Gründen besonderer Wert gelegt. Aus äußeren Gründen ist unser Material verschiedenster Herkunft. Ein großer Teil der Fälle stammt aus dem Pathologischen Institut Berlin-Buch, ein Teil aus dem Pathologischen Institut der Universität Köln, ein weiterer Teil aus dem Pathologischen Institut der Universität Königsberg und ein Teil der Carcinomfälle aus dem Pathologischen Institut des Rudolf-Virchow-Krankenhauses in Berlin. Das gesamte Material wurde in übersichtlicher Tabellenform geordnet<sup>1</sup>.

Bei der makroskopischen Betrachtung der von mir untersuchten Gehirne ergaben sich keine wesentlichen Abweichungen gegenüber den bekannten Befunden im zunehmenden Alter. In manchen Fällen zeigte sich eine auffällig starke allgemeine Gehirnatrophie mit Gehirngewichten unter 1000 g, ohne daß aber die noch zu besprechenden histologischen Bilder gröbere Befunde aufwiesen. Z. B. in meinem Falle 3181 B. B. (78jährige Frau) mit starker makroskopischer Atrophie und einem Hirngewicht von 990 g, ließen sich im Silberbild mikroskopisch keine Plaques nachweisen.

Bei der mikroskopischen Untersuchung lenkte ich zunächst mein Hauptaugenmerk auf die Plaquesbildung im Silberbild.

Seit der Entdeckung dieser Gebilde durch *Bloco* und *Marinesco* im Jahre 1892 und ihrer ersten ausführlicheren Beschreibung durch *Redlich* und besonders durch *O. Fischer* ist bis in die neueste Literatur die Frage der Entstehung dieser Gebilde umstritten. Die Ansichten sowohl über die kausale als auch formale Genese dieser Bildungen haben große Wandlungen durchgemacht. Zusammenfassende Darstellungen finden sich bei *Simchowitz*, *Struwe*, *Grünthal*, *Uyematsu*, *Gellerstedt* und *v. Braunmühl*. Besonders die Arbeiten des letzteren mit ausgezeichneten Modellversuchen haben gewisse Klarheit über Entstehungsmöglichkeiten dieser Gebilde gebracht. *Von Braunmühl* ging von den Anschauungen *Ruzickas* aus über das Altern der Kolloide im Protoplasma und wandte die hysteretische Betrachtungsweise auf die argentophilen Ablagerungen im Gehirn an. Mit zunehmendem Alter steigt die Neigung zur Ausflockung. *Von Braunmühl* kommt zu dem Ergebnis, daß 2 Faktoren bei der Entstehung der Plaques eine Rolle spielen, einmal die Anwesenheit plaquesfähiger Stoffe und weiterhin gewisse optimale Bedingungen für ihre Fällung, die auf eine Protoplasmahysterese zurückzuführen sind. *Von Braunmühl* glaubt auf Grund seiner Modellversuche mit Kupfer-Ferrocyanid zum Studium der Morphologie von Niederschlägen, daß sämtliche Formen der Plaques und silberimprägnierbaren Geflechtwerke auf diese Art erklärt werden könnten. *Gozzana*

<sup>1</sup> Die Tabellen, die in der Arbeit nicht reproduziert werden konnten, stehen Interessenten zur Einsicht zur Verfügung. Ich bin den Herren Doz. Dr. *Ostertag* und Prof. *Leupold* zu Dank dafür verpflichtet, daß ich auch nach dem Ausscheiden aus ihren Instituten das entsprechende Material weiter verwerten konnte.

erachtet den Modellversuch von *v. Braunmühl* für unzulänglich, nimmt aber auch einen physikalisch-chemischen Mechanismus für die Entstehung der Plaques an und zieht Vergleiche mit dem Phänomen der *Liesegang'schen Ringe*. Auf Grund dieser Arbeiten sind die übrigen, älteren Deutungsversuche zurückgedrängt worden wenn auch noch nicht ganz verschwunden. Sowohl Gliazellen und ihre Zerfallsprodukte als auch Ganglienzellen wurden als konstituierendes Moment für die Plaquesbildung angesprochen. Eine andere Ansicht, die z. B. durch *Simchowitz*, *Bielschowsky* u. a. vertreten wird, nahm eine primäre Stoffwechselstörung an, bei der fremde Substanzen produziert würden, die sich dann im Gewebe niederschlugen und so zu einer Verdichtung und Argentophilie des Gliareticulums führten. Über die vielen Einzelheiten des Schrifttums gibt die Zusammenstellung von *Gellerstedt* Auskunft.

In den von mir untersuchten 221 Fällen konnte ich diese Gebilde 118mal nachweisen. Im einzelnen finden sich unter den Plaques die verschiedenartigsten Formen von der typischen Drusenbildung bis zu lockeren Geflechten und Grundgewebsverdichtungen. Ich verzichte auf Einteilungsversuche in einzelne Plaquesformen, die im

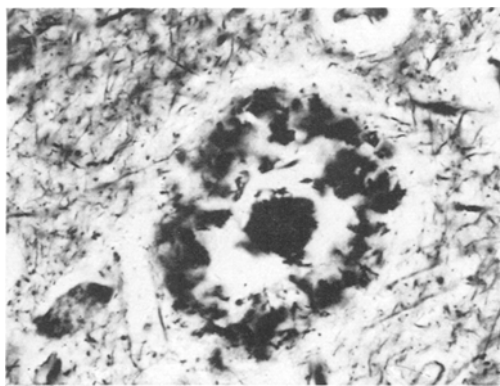


Abb. 1. S.-Nr. 4205. B. B. Typische Plaquesbildung.  
350mal Silber.

Schrifttum zu allen möglichen Anschauungen über Vorstufen und endgültige Ausbildungsformen der Plaques geführt haben. Von *Braunmühl* hat, wenigstens theoretisch im Modellversuch, den Beweis zu erbringen versucht, daß all die verschiedenen Formen gleichzeitig in der sichtbaren Ausfällung als Endstufe vorhanden sein können. In meinem Material fand ich die charakteristische Plaquesbildung mit zentralem Kern, Hofbildung, Ringbildung und äußerem Hof (vgl. Abb. 1) bei weitem nicht als Regel. Besonders zahlreich waren die Geflechtwerke, die oft wohl ziemlich scharf begrenzt kugelig im Gewebe lagen, aber nicht die charakteristischen Schichtungen zeigten (z. B. Abb. 2 und 8). Einige Besonderheiten in der Plaquesbildung gehen aus Abb. 3 und 4 (S. 160) hervor. Abb. 4 zeigt eine ganz isolierte Ringbildung. Betrachtet man die verschiedensten Plaquesformen, besonders aber die Geflechtwerke, z. B. in Abb. 2, oder die häufigen Formen wie in Abb. 3, so kommen doch immer wieder Bedenken, ob die *v. Braunmühl'sche* oder auch *Gozzanosche* Theorie von der Ausfällung plaquesfähiger Stoffe auf dem Boden der Protoplasmahysterese diese Bildungen restlos erfaßt. Bei der typischen Plaquesbildung (Abb. 1) sind die Gedankengänge ohne weiteres einleuchtend, auch bei den ausgesprochen kugeligen Geflechten, aber bei den unregelmäßigeren

Geflechten mit der feinfaserigen Struktur (Abb. 2) muß meines Erachtens noch etwas anderes eine Rolle spielen. Es ist zumindest so, daß sekundäre histologische Reaktionen das Erscheinungsbild sicher weitgehend beeinflussen. Über die chemische Natur der Plaques herrscht noch Unklarheit. Beziehungen zum Amyloid, die verschiedentlich erörtert wurden, haben sich nicht bestätigt. Ich versuchte an nicht-imprägnierten Gefrierschnitten von sicheren Plaquesfällen durch Vorbehandlung der dünnen Schnitte mit verschiedenen Chemikalien eine Änderung in der Silberimprägnierbarkeit der Plaques zu erzielen. Hochprozentige Schwefel-

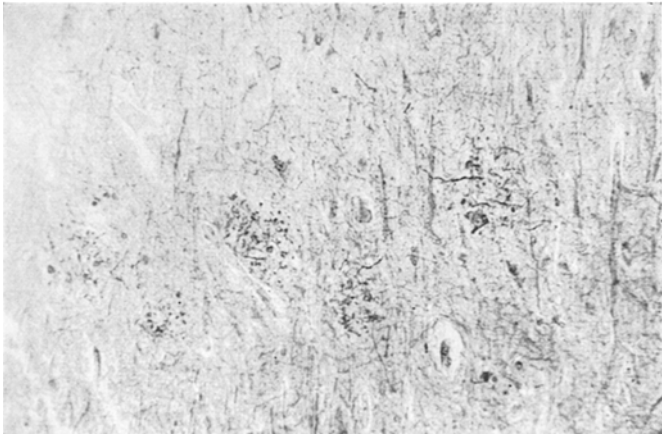


Abb. 2. S.-Nr. 787/37. 79j. Frau. 60mal Silber. Lockere Geflechtwerke.  
Keine typischen Plaques.

säure, Wasserstoffsuperoxyd und Eisessig zeigten nach etwa 20stündiger Einwirkung keine nachteilige Wirkung auf die Imprägnierung, im Gegenteil ließen sich die Präparate oft besonders gut versilbern. 40% ige Natronlauge hob bei längerer Einwirkung auf die Schnitte jegliche Imprägnierbarkeit sowohl der Plaques als auch der Nervenfasern auf. Bei einer Vorbehandlung der Schnitte mit Xylol oder Aceton, wobei die Schnitte unmittelbar aus dem Wasser in diese Substanzen gebracht wurden ohne Entwässerung durch Alkohol, zeigte die Imprägnierung der Plaques gewisse Abweichungen, die den Eindruck erweckten, daß gewisse Bestandteile aus den Plaques herausgelöst wurden, so daß lediglich das Grundgerüst bestehen blieb. Es wird sich hier wohl um Substanzen handeln, die mitunter auch im Scharlachrot-Präparat und mit Osmium gefärbt werden können.

Die Verteilung der Plaques auf die einzelnen Rindenschichten wechselt, und einigermaßen sichere Gesetzmäßigkeiten lassen sich aus meinen Fällen nicht aufstellen. Es gibt Beobachtungen, die eine Bevorzugung von II und IV bzw. V zeigen, ebenso findet sich manchmal ein

stärkeres Befallensein der Windungstäler gegenüber den Windungskuppen. Als Regel lassen sich diese Befunde jedoch keineswegs aufstellen. Eine sichere Gefäßgebundenheit liegt nicht vor. Es sind immer nur ganz vereinzelte Fälle, die stellenweise einen solchen Eindruck hervorrufen.

Die Altersverteilung der von mir untersuchten Fälle ergibt sich aus nebenstehender Zusammenfassung.

Es geht aus der Tabelle klar hervor, daß entsprechend der ursprünglichen Ansicht im Schrifttum das Lebensalter an sich die wichtigste Voraussetzung für das Sichtbarwerden der Plaques

Alter	Anzahl der untersuchten Fälle	Mit Plaques oder Geflechten		Ohne Plaques oder Geflechte	
		m	w	m	w
über 90	20	4	16	—	—
89—80	51	20	23	4	4
79—70	66	7	29	13	17
69—60	38	4	3	17	14
59—50	30	4	5	10	11
unter 50	16	2	2	2	10
Gesamtzahl	221	41	78	46	56

ist. Diese Tatsache soll besonders unterstrichen werden, da in letzter Zeit verschiedentlich bei der Suche nach auslösenden Ursachen für die Plaquesbildung diese Erkenntnis etwas vernachlässigt wurde. Ich verfüge über ein Untersuchungsgut von 20 Gehirnen von Patienten, die ein Lebensalter von 90 und mehr Jahren erreicht haben, und in sämtlichen Fällen waren Plaques nachweisbar. Nehme ich eine Altersgrenze von 85 Jahren, so enthält meine Zusammenstellung 40 untersuchte Fälle, unter denen lediglich ein 85jähriges Männergehirn in den berücksichtigten Gehirnschnitten frei von Plaques war. Die Zahl der Plaques allerdings schwankte sehr, und es ist durchaus so, daß ich auch unter den 90jährigen solche Fälle habe, bei denen nur einzelne Plaques zu finden sind, etwa in der Art, wie es *Kuczynski* bei einem angeblich 109 Jahre alten Gehirn eines Russen oder *Einarson* und *Okkels* bei einer 93jährigen Frau beschrieben haben.

Es war ursprünglich nach der Entdeckung der Plaques sehr verlockend, Zusammenhänge zwischen diesen Bildungen und klinisch bekannten Geisteskrankheiten zu suchen. Zunächst wurden die Plaques als Kriterium für die senile Demenz angesehen, und es wurde sogar versucht die senile von der arteriosklerotischen Demenz auf diese Art abzugrenzen. Es stellte sich jedoch bald auf Grund größerer Untersuchungsreihen heraus, daß diese Zusammenhänge keineswegs eindeutig gelagert sind. Es häuften sich die Beobachtungen, daß manchmal auch bei älteren Menschen, die alles andere als dement waren, massenhaft Plaques zu finden waren. Andererseits sind auch einige Beobachtungen mitgeteilt worden, die bei ausgesprochener seniler Demenz keine Plaques aufgewiesen haben sollen. Es besteht jedoch im Schrifttum keine einheitliche Auffassung darüber, wie diese Fälle zu werten sind. *Spielmeyer* u. a. denken an die Möglichkeit, daß es sich in diesen Fällen um andere Formen

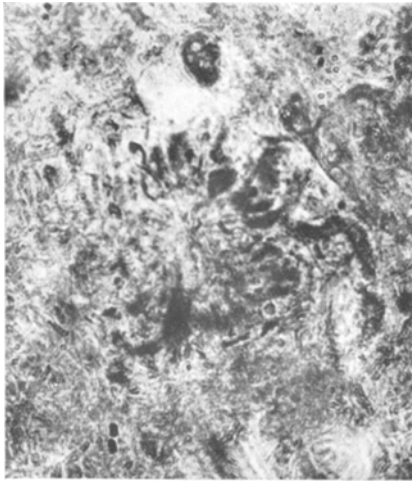


Abb. 3. S.-Nr. 324/36. 76j. Frau. 300mal Silber.  
Eigenartige, häufig anzutreffende Plaques-  
bildung mit faserreichem Randwall.



Abb. 4. S.-Nr. 872/36. 50j. Mann. 180mal Silber.  
Eigenartige imprägnierbare Ringbildung.

von Demenz gehandelt haben könnte. Bei der überwiegenden Herkunft meiner besonders alten Fälle aus Altersheimen und Heil- und Pflegeanstalten ist es selbstverständlich, daß sich eine größere Anzahl von ausgesprochenen senilen Demenzfällen in dem Untersuchungsgut findet. Soweit es mir möglich war, prüfte ich an den Krankengeschichten der fachärztlich untersuchten Patienten die Frage der Demenz mit folgendem Ergebnis nach. Von meinen Fällen über 70 Jahre waren 61 längere Zeit bis zu ihrem Tode in fachärztlicher Kontrolle ihres psychischen Verhaltens. Sämtliche 61 Fälle zeigten

bei der histologischen Gehirnuntersuchung Plaques, aber nur 45 unter diesen 61 waren psychisch mehr oder weniger auffällig in der Richtung einer senilen Demenz. Die restlichen 16 Fälle waren psychisch völlig unauffällig. Histologisch finden sich unter den letzteren 16 Fällen Gehirne mit ganz ausgedehnter Plaquesbildung, z. B. Nr. 4085 B. B., 84-jähriger Mann mit Prostatahypertrophie, Hydro-nephrose, Urämie und Nr. 3278 B. B., 80-jähriger Mann mit schwerer Coronarsklerose. Auf der anderen Seite fand ich in meinem Gesamtmaterial keinen Fall von klinisch sicherer Altersdemenz, der histologisch frei von Plaques war.

Auf Grund meiner Untersuchungen stehe ich auf dem Standpunkt, daß bei jedem Menschen Plaques oder Geflechte gefunden werden können, wenn er nur alt genug wird. Der älteste mir im Schrifttum zugängliche

Fall mit histologischer Gehirnuntersuchung war die oben erwähnte 109jährige Beobachtung von *Kuczinski*. Wenn *Kuczinski* auch betont, daß er nur sehr wenige drusenartige Gebilde auffand, so ist doch festzuhalten, daß solche Gebilde überhaupt vorhanden waren. Der Zeitpunkt, zu dem es bei dem Einzelindividuum zur Ausbildung der Plaques kommt, ist verschieden. Die Ursache hierfür ist uns noch nicht bekannt. Es wäre Aufgabe der Rassen- und Konstitutionspathologie, die sich jedoch im Rahmen des laufenden Betriebes eines Pathologischen Instituts zunächst leider noch nicht in der wünschenswerten Art und Weise durchführen läßt, diesen Dingen nachzugehen und die entscheidenden inneren Gründe für die Verschiedenheit des zeitlichen Auftretens dieser Bildungen aufzudecken.

Über das Vorkommen der Plaques bei einzelnen Krankheitsgruppen meines Materials ist folgendes zu sagen. Von chronisch verlaufenden Nervenkrankheiten fanden sich außer der unten näher beschriebenen tuberösen Hirnsklerose in meinem Material noch ein 68jähriger Mann mit progressiver Muskelatrophie und ein 44jähriger Mann mit multipler Sklerose. Beide Gehirne zeigten in den untersuchten Abschnitten keine Plaques. Im Gegensatz zu anderen Untersuchern, die Gehirne mit Erweichungsherden aus ihren Beobachtungen ausschlossen, widmeten wir der näheren und weiteren Umgebung alter Erweichungsherde besondere Aufmerksamkeit im Silberbild. Ich ging von dem Gedanken aus, daß an den Stellen, an denen es zu einem Abbau von Hirngewebe gekommen war, Stoffwechseländerungen in der Hirnsubstanz auftreten, und ich suchte festzustellen, ob ein Zusammenhang dieser veränderten Gewebslage mit der Ausfällung von Plaques oder überhaupt argentophilen Bildungen bestand. Unter 26 Fällen mit älteren Erweichungsherden ergab sich jedoch kein Zusammenhang. Alte Erweichungsherde begünstigen die Plaquesentstehung nicht, denn unter den 26 Fällen war genau die Hälfte plaquesnegativ und zwar gerade die höheren Lebensalter bis zu 85 Jahren. Von den 10 untersuchten progressiven Paralysefällen zeigte lediglich einer im Alter von 57 Jahren (Sekt.-Nr. 3541 B. B.) einen positiven Befund, während alle anderen, darunter 2 Fälle mit 72 Jahren, negativ waren.

Betrachtet man die Ausbildung der Plaques unter dem Gesichtspunkt von Stoffwechselfragen, so ist es naheliegend, nach irgendwelchen Abweichungen in dem Stoffwechselgeschehen des übrigen Organismus zu fahnden, die parallel gehen mit dem Auftreten von Plaques. *Neubürger* und *Rösch* gingen von einem Zufallsbefund aus und untersuchten 60 Fälle von geistesgesunden Patienten mit malignen Tumoren im Alter zwischen 40 und 60 Jahren und 60 geistesgesunde Kontrollfälle im gleichen Lebensalter ohne maligne Tumoren. In 19 Ca.-Fällen wurden Plaques oder Geflechte gefunden, während bei den Kontrollfällen nur 4 diese Ablagerungen aufwiesen. Es fanden sich alle Formen von Drusen.

Besonders charakteristisch sollen die kleinen, zarten, schwach-argento-philien, zum Teil feinen Filzwerken ähnlichen oder filigranartigen Strukturen sein, die geradezu als „Krebsdrusen“ bezeichnet werden. *Neubürger* und *Rösch* neigen zu der Auffassung, daß primär eine Stoffwechselstörung vorhanden sei, die einerseits die Entstehung des Krebses begünstigt und andererseits auch auf die Ausfällung der Drusen von Einfluß ist. Sie sehen in den Drusenbefunden einen morphologisch greifbaren Anhaltspunkt für das Vorhandensein einer Allgemeinstörung beim Krebs. Ich verfüge unter meinem Material über 55 Fälle mit bösartigen Tumoren, deren Altersverteilung und Plaquesbefund aus nebenstehender Tabelle hervorgeht.

Fälle mit bösartigen Tumoren:		
Alter	Mit Plaques	Ohne Plaques
unter 50	—	10
50—60	3	16
61—70	3	4
71—80	7	8
über 80	2	2
Gesamt	15	40

Wenn ich unser Material nun unter dem Gesichtspunkt von *Neubürger* und *Rösch* betrachte, ergeben sich meines Erachtens in unserem Material keinerlei Anhaltspunkte, die für eine primäre gemeinsame Stoffwechselstörung sprechen. Es ist im Gegenteil an unserem Material bemerkenswert, daß in den höheren Altersstufen über 70 Jahre unter 19 Carcinomfällen nur 9 mit einem positiven Plaquesbefund sind. Bei unseren Fällen unter 60 Jahren finden sich 29 Carcinomfälle, von denen nur 3 eine Plaquesbildung zeigen.

Unter den menschlichen Gehirnbefunden sollen einige Einzelfälle noch kurz gesondert betrachtet werden.

Bei unserer Sektions-Nr. 347/36 Kbg. handelt es sich um einen 33jährigen Mann mit einer tuberösen Hirnsklerose. Die Zusammenfassung des klinischen Bildes ergab folgenden Befund (Universitätsnervenklinik, Königsberg): *Tuberöse Sklerose* (Schwachsinn, Adenoma sebaceum, Fibrome am Hals, Retinatumoren. Erscheinungen des zunehmenden Hirndruckes). Doppelseitige in Atrophie übergehende Stauungspapille. Nasale Gesichtsfeldeinschränkung. Röntgenologisch Verkalkungen im Sella-gebiet. Vergrößerung und Vertiefung der Sella. Verkürzung des Dorsum sellae. Ventrikulographisch Erweiterung des linken Seitenventrikels und fehlende Füllung des rechten Ventrikels. Facialisparesie. Trigeminusreizerscheinungen. Rechte Pupille weiter als links.

Der makroskopische Sektionsbefund des Gehirns bestätigt die klinische Diagnose. Die Ventrikeltumoren und subependymären Heterotopien zeigten besonders deutliche Ausbildung. Aus dem übrigen Sektionsbefund sind besonders noch die zahlreichen Nierentumoren zu erwähnen. Bei der mikroskopischen Untersuchung fanden sich im Silberbild Geflechte und drusenähnliche Bilder. Abb. 5 zeigt ein solches Bild. Es ist meines Wissens dieses die erste Beobachtung von Plaques bei der tuberösen Hirnsklerose. Der Fall wäre in die Gruppe von Einzelbeobachtungen einzureihen, die auch in jüngeren Lebensaltern in Aus-



nahmefällen Plaques bei Hirnerkrankungen aufweisen. So beobachtete *Alzheimer* bei einem 31jährigen Tabiker Drusen, *Struwe* bei einem 37jährigen Mongoloiden und *Bielschowsky* bei einer 18jährigen mit Ponstuberkehn desgleichen.

Einer gesonderten Betrachtung sollen weiterhin unsere Sektions-Nr. 752/37 Kbg. und 4109 B. B. unterzogen werden. Bei dem Fall 752/37 handelt es sich um eine 59jährige Frau, die nach der Zusammenfassung

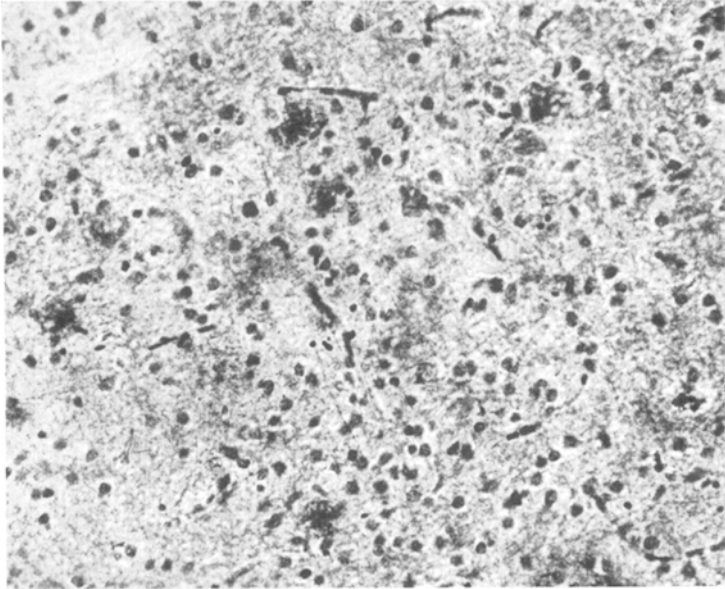


Abb. 5. 120mal Silber. Zahlreiche Plaques bei tuberöser Hirnsklerose.

der Krankengeschichte der Universitätsnervenklinik Königsberg folgenden Krankheitsverlauf zeigte:

Es handelt sich um eine präsenile Gehirnatrophie (*Alzheimersche Krankheit*). Beginn mit etwa 56 Jahren mit Vergeßlichkeit, Unordentlichkeit, Verschlimmerung im 59. Lebensjahr. Apathie, Verwirrtheit, Sprachstörungen. Auch während des Aufenthaltes in der Klinik trat das antriebslose, demente Verhalten und die motorische Sprachstörung deutlich in Erscheinung. Daneben bestand allgemeiner körperlicher Verfall, der zusehends stärker wurde. Besonders bemerkenswert ist das familiäre Vorkommen bei 2 Brüdern und einer Schwester.

Der makroskopische Sektionsbefund des Gehirns geht aus den Abb. 6 mit ausführlicher Beschreibung hervor. Mikroskopisch fanden sich ausgedehnte Veränderungen, die durch Abb. 7 und 8 erläutert werden.

Der Fall 4109 B. B., 56jährige Frau, zeigt einen ähnlichen Verlauf. Die Krankengeschichte des Ludwig Hoffmann-Hospitals, Berlin-Buch, ergibt folgende kurze Zusammenfassung:

Im Verlauf der letzten 5 Jahre allmählich zunehmende Auffälligkeit. Sehr starke zunehmende Störung der Merkfähigkeit. Allmählich zeitlich desorientiert. Zeitweise motorisch erregt. Neurologisch o. B. Blut und Liquor o. B. Fortschreitender Verlauf bis zur völligen Demenz. Klinische Diagnose: Organische Demenz. *Alzheimersche Krankheit*? Der Tod trat an einer Bronchopneumonie ein.

Die Sektion ergab makroskopisch nur eine leichte allgemeine Atrophie des Gehirns.

Bei der mikroskopischen Untersuchung fanden sich schwerste Veränderungen im Sinne einer *Alzheimerschen Krankheit* mit massenhaft Plaques.

Unsere Sektions-Nr. 1294/35 K. betrifft eine 47-jährige Frau mit den klinischen unklaren Erscheinungen eines Pseudotumors cerebri.



Abb. 6. S.-Nr. 752/37. *Alzheimersche Krankheit*. Starke Stirnhirnatrophie mit isolierter Erweiterung der Vorderhörner. Klinisch im Encephalogramm nachgewiesen.

Auch anatomisch konnte der Fall nicht sicher geklärt werden. Auffällig waren die sehr zahlreichen großen kugeligen Geflechtwerke in der Hirnrinde (Abb. 9).

Die Befunde aus den Fettpräparaten der menschlichen Gehirne können kurz abgehandelt werden. Es fand sich im wesentlichen eine Bestätigung der bekannten im Alter zunehmenden Pigmenteinlagerung in den Ganglienzellen. Aus vergleichenden Gründen, auf die ich weiter unten zu sprechen komme, wurde besonderes Augenmerk dem Lipoidgehalt im Bereich des Adventitiums der Hirngefäße zugewandt. Es geht aus meiner Haupttabelle als Regel hervor, daß bei Menschen nur Spuren von Lipoidspeicherung perivascular anzutreffen sind, und daß immer nach irgendwelchen Besonderheiten gefahndet werden muß, wenn in reichlicherem Ausmaße lipoid Substanzen im Adventitium der Hirngefäße gefunden werden. Ich werde weiter unten darauf zu sprechen kommen, daß sich hier große Unterschiede zwischen Mensch, Pferd, Hund und Katze finden. Bei tierexperimentellen Untersuchungen in dieser Richtung ist es unbedingt notwendig zu wissen, wie sich für das betreffende Untersuchungstier

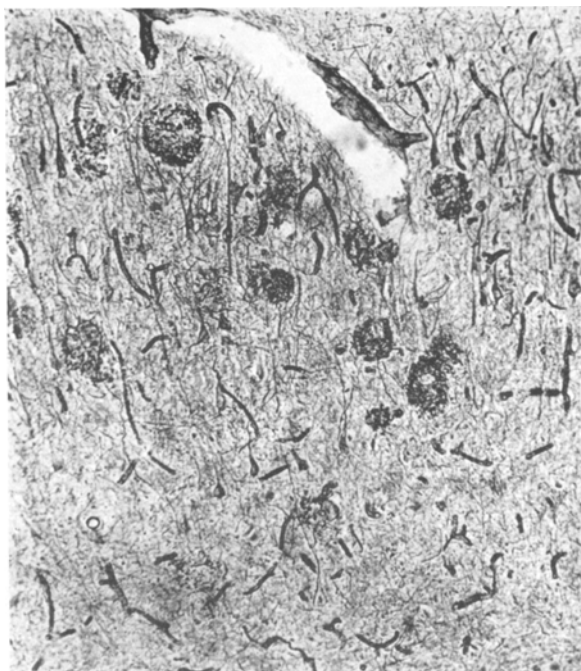


Abb. 7. S.-Nr. 752/37. 50j. Frau. 55mal Silber. Zahlreiche Plaques und Geflechte im Hippocampus bei *Alzheimerscher* Krankheit.

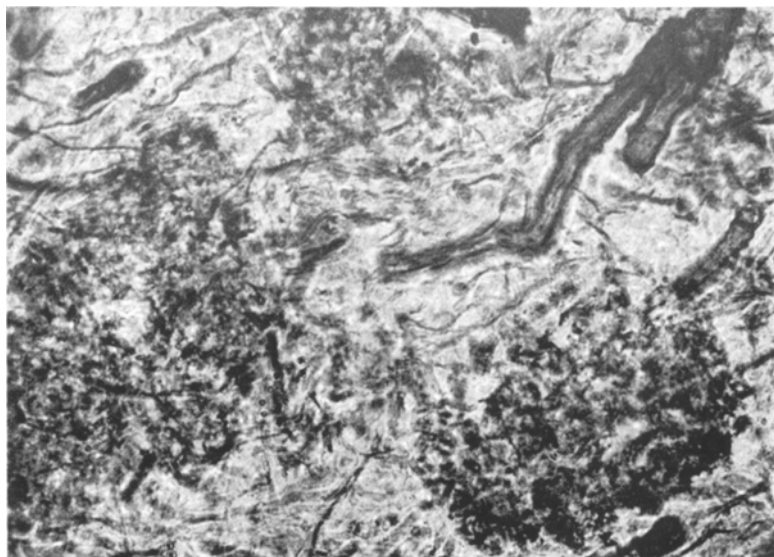


Abb. 8. S.-Nr. 752/37. 50j. Frau. 300mal Silber. Besonders große, dichtliegende Plaques im Ammonshorn bei *Alzheimerscher* Krankheit.

der Lipoidgehalt verhält, da sonst sehr leicht Fehldeutungen in den Ergebnissen möglich sind.

Um einen gewissen Überblick zu bekommen, in welcher Art Gehirne aus verschiedenen Lebensaltern mit ihren Gewichten auf die Fixierungsflüssigkeit reagieren, wurde an 23 Gehirnen, die lange Zeit in 10%iger Formalinlösung gelegen hatten, die Gewichtsunterschiede zwischen frischem unfixiertem Gehirn nach Abfließen der Flüssigkeit und fixiertem Gehirn bestimmt. Zwischen 18 und 40 Jahren kamen 4 Gehirne zur Unter-

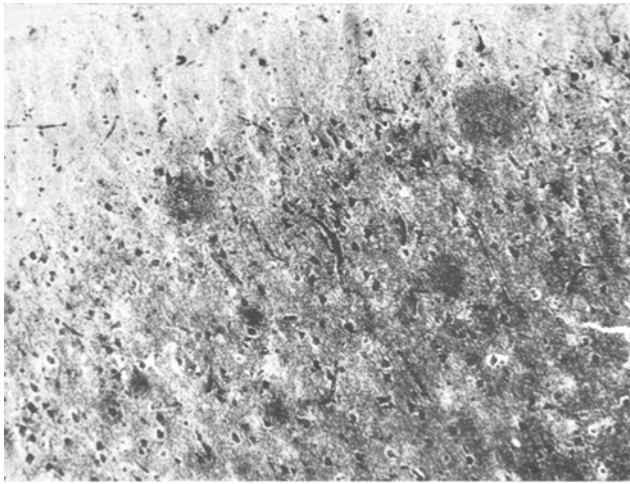


Abb. 9. S.-Nr. 1294/35. K. 47j. Frau. 45mal Silber. Zahlreiche große Geflechte bei klinisch unklarem Krankheitsbild mit der Diagnose „Pseudotumor cerebri“.

suchung, zwischen 40 und 60 Jahren 9 Gehirne und über 60 Jahre 10 Gehirne, darunter 6 über 70 Jahre. Irgendwelche Prozentzahlen sind natürlich bei diesem geringen Material nicht erlaubt. Die Mehrzahl der Gehirne zeigte eine Gewichtsverminderung bis zu 75 g und nur 5 wiesen eine Gewichtszunahme bis zu 85 g auf (Pneumonie, Diabetes, Eklampsie), 5 Gehirne zeigten keine Differenzen. Die niedrigsten Gewichtsunterschiede zeigte die Gruppe über 70 Jahre. Man könnte daran denken, daß das Gewebe des alten Gehirns eine verminderte Reaktion gegenüber der Einwirkung von gewebefremden Lösungen aufweist. Zusammenhänge mit der kolloidchemischen Betrachtungsweise des Übergangs vom Sol zum Gelzustand bei zunehmendem Alter wären denkbar. Es ist ja auch eine bekannte Tatsache, daß man an Gehirnen älterer Menschen lange nicht so häufig eine reaktive Hirnschwellung findet, wie bei jüngeren Individuen, zum mindesten nicht in solch starken Ausmaßen, wie bei Jugendlichen, bei denen ja die Hirnschwellung nicht selten die unmittel-

bare Todesursache darstellt. Eine senile Konsistenzzunahme des Parenchyms ist nach *Gellerstedt* schwer zu beurteilen. Bei Konsistenzbestimmungen des Gehirns mit Hilfe des Kegelprinzips kam *Neumann* zu dem Ergebnis, daß Geschlecht, Alter und Habitus keine unmittelbare Beziehung zur Hirnkonsistenz haben. Atrophische Gehirne an sich sind in ihrer Konsistenz vermehrt.

Eine kurze Zusammenfassung meiner Untersuchungsergebnisse an den menschlichen Gehirnen wird weiter unten im Zusammenhang mit der vergleichenden Betrachtung der Tiergehirne gegeben. Es folgt zunächst eine Übersicht über die Befunde der untersuchten Tiergehirne.

Übersicht über die untersuchten Katzen.

Lfd. Nr.	Silber	Gefäße	Lipoid periv.	Pigment	Besonderheiten
1	o. B.	o. B.	sehr reichlich	sehr reichlich	
2	Verdichtung des Grundgewebes	Wandverdickung der kleinen Gefäße, besonders Hirnhäute	reichlich	o. B.	lipoidspeichernde Glia
3	o. B.	Verdickung der kleinen Äste	wenig	wenig	großer Kalkherd mit geringer Fe-Reaktion
4	perivasculäre Verdichtung	Wandverdickung der kleinen Gefäße	reichlich	o. B.	
5	o. B.	Wandverdickung der Arterien	wenig	wenig	
6	o. B.	o. B.	reichlich	wenig, vorwiegend große Ganglienzellen	
7	o. B.	o. B.	reichlich	o. B.	Kalkknoten im Stamm
8	o. B.	gering verdickt	reichlich	wenig	wenig lipoidspeichernde Glia
9	o. B.	o. B.	reichlich	reichlich, mit Um-mauerung des Kerns	kleinere Kalkablagerungen im Stammhirn
10	Verdichtung des Grundgewebes	o. B.	reichlich	mäßig	Gliom ohne Nervenfasern
11	o. B.	o. B.	reichlich	wenig	
12	o. B.	o. B.	wenig	o. B.	
13	o. B.	o. B.	reichlich	o. B.	

Die makroskopische Betrachtung der Katzensgehirne ergab keine besonders charakteristischen Veränderungen. Manchmal erschienen die

Windungen etwas schmal und weit gegeneinander abgesetzt. Häufig zeigte sich eine leichte weißliche Trübung entlang des Gefäßverlaufs in den Hirnhäuten. Mikroskopisch ergibt sich aus der Zusammenstellung ein besonders reichlicher Gehalt an perivaskulärer Lipoidspeicherung. Mit Ausnahme der Katze 3 fand sich in allen Fällen eine reichliche bis sehr reichliche Ablagerung. Der Gehalt an Pigment in den Ganglienzellen schwankte. Es fanden sich aber auch Beispiele (Nr. 9), bei denen es teilweise zu einer regelrechten Ausfüllung der Zellen mit Ummauerung des Kerns gekommen war. Es handelt sich um Bilder, wie wir sie bei der Pigmentatrophie der menschlichen Ganglienzellen kennen. Bei 2 Fällen, insbesondere Nr. 2, war der Lipoidgehalt der Gliazellen auffallend. Bemerkenswert sind die Kalkablagerungen bei Katze 3, 7 und 9 (vgl. Abb. 10). Es handelt sich um umschriebene Kalkknoten an der Gehirnbasis, besonders im Bereich des Schläfenlappens. Ich konnte bei einem menschlichen Sektionsfall einen ähnlichen Befund erheben (Abb. 11). Die Deutung dieser isolierten Kalkknoten ist schwierig. Man könnte an alte parasitäre Bildungen dabei denken. Es handelt sich aber auf jeden Fall um eine andere Art von Kalkablagerung als bei den Pferden und den Hirnstammverkalkungen beim Menschen. Die bei der Katze gefundenen Gefäßveränderungen sind nicht sehr erheblich. Es finden sich wohl stellenweise Wandverdickungen von kleineren Gefäßästen, z. B. bei Katze 5, aber eine eigentliche Arteriosklerose lag nicht vor. Die Veränderungen im Silberbild, auf die ich wegen ihrer Bedeutung in der menschlichen Gehirnpathologie besonders achtete, ergaben außer einigen nicht sicher zu wertenden Verdichtungen des Grundgewebes negative Ergebnisse. Wenn ich auch zunächst glaubte, in verschiedenen Fällen einerseits Zellsklerosen, andererseits Aufblähungen des Zelleibs zu sehen, so bin ich doch bei der Durchsicht zahlreicher Präparate zu dem Ergebnis gekommen, daß gerade beim Tiergehirn die Beurteilung solcher Veränderungen im Silberbild kaum möglich ist, da zu viele Kunstprodukte bei der Imprägnation entstehen. Diese Anschauung vertritt auch *Scharrer*, indem er betont, daß es nicht möglich sei, künstliche von echten sklerotischen Veränderungen im Tiergehirn zu unterscheiden. Silberimprägnierbare Ablagerungen, insbesondere Plaques oder echte Geflechte, fand ich bei der Katze nicht.

Auf einen Zufallsbefund bei Katze 10 will ich kurz gesondert eingehen. Es handelt sich um eine Hirngeschwulst, wie man sie an und für sich bei Haustieren verhältnismäßig selten beobachtet.

*Singer* führt in seiner Zusammenstellung der vergleichenden Betrachtung der Erkrankungen des Nervensystems die Beobachtungen von *Marchand*, *Petit* und *Pecard* an, die bei einem Hund ein Gliosarkom gefunden haben. *Piana* fand ein Gliom im Rückenmark eines Hundes. *Joest* beobachtete ein Gliom im Rückenmark eines Rindes und ein Gliosarkom der Retina. *Marchand*, *Petit* und *Coquot* sahen Sarkome im Gehirn von älteren Pferden, Hunden und Rindern. *Brun* beschrieb eine gliöse Geschwulst des Oberschlundganglions der Ameise und *Falkenburg* eine



Abb. 10. Katze 7. 120mal *Nissl*-Färbung. Ausgedehnte Kalkablagerungen im Schläfenlappen.



Abb. 11. S.-Nr. 384/36. Ausgedehnte Kalkablagerung im Thalamus beim Menschen.

ependymale Geschwulst bei einer Eidechse. *Belmonte* untersuchte ein isomorphes Glioblastom im 4. Ventrikel eines Huhnes. *Milks* und *Olafson* beobachteten 11 Gehirntumoren bei Hunden und Katzen, darunter 5 Gliome.

Bei meinen Katzenuntersuchungen zeigte Katze Nr. 10 eine Geschwulst im Bereich des Hirnstammes. Das histologische Bild ist aus Abb. 12 ersichtlich. Es handelt sich um ein gleichförmig gebautes Gliom

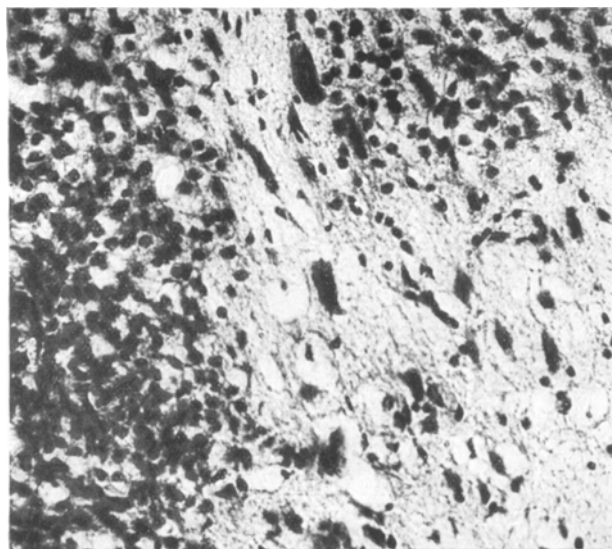


Abb. 12. Katze 10. 150mal. *Nissl*-Färbung. Gliom bei einer Katze. Unmittelbarer Übergang der kleinzelligen Geschwulst in das angrenzende Hirngewebe.

mit ziemlich unmittelbarem Übergang in das Hirngewebe. Das histologische Bild gleicht Geschwulstformen, die wir in dieser Art auch beim Menschen kennen. Nervenfasern waren im *Bielschowsky*-Präparat innerhalb der Geschwulst nicht nachweisbar.

Die Befunde meiner *Pferdeuntersuchungen* sind in den folgenden Tabellen zusammengefaßt.

Übersicht über die untersuchten Pferde.

Lfd. Nr.	Alter	Silber	Lipoid periv.	Pigment	Gefäße	Besonderheiten
1	10	o. B.	kein	deutlich	o. B.	
2	16	drusenähnliche Gebilde	Spur	reichlich	ausgedehnte Verkalkung	ausgedehnte Kalkablagerungen
3	25	o. B.	Spur	wenig	o. B.	lipoidspeichernde Glia
4	20	o. B.	Spur	deutlich	o. B.	
5	20	o. B.	Spur	wenig	o. B.	
6	über 18	perivaskuläre Verdichtung des Grundgerüsts	deutlich	etwas vermehrt	o. B.	Dickdarm-Ca.



Die mikroskopische Untersuchung der Pferdegehirne ergab im Silberbild keine wesentlichen Besonderheiten. Lediglich bei Pferd 2 konnte ich eine silberimprägnierbare Bildung feststellen (Abbildung 13), die an eine Plaquesbildung erinnert in der Art, wie sie beim Menschen gefunden werden. Es läßt sich jedoch nicht ausschließen, daß ein Kunstprodukt infolge

Niederschlagsbildung vorliegt. Pferd 6 zeigt silberimprägnierbare geringfügige perivaskuläre

Verdichtungen des Grundgerüsts. Im Sudanpräparat fanden sich nur geringfügige Mengen von Lipoidsubstanzen im Gefäßadventitium. Das Pigment in den Ganglienzellen war vermehrt, teilweise reichlich. Besondere Beachtung verdient das Gehirn von Pferd 2. Es zeigt in ganz ausgedehntem Maße eine Verkalkung im Hirnstammgebiet. Die größeren Gefäße sind von dicken Kalkmänteln umgeben (Abb. 14). Ganz besonders reichliche Kalkablagerungen finden sich im Bereich der Capillaren (Abb. 15). Eine deutliche Reaktion des umgebenden Hirngewebes liegt nicht vor. Es handelt sich um Kalkablagerungen, wie sie *Kikuchi* und *Hurst* bei Pferden in mittleren und höherem Lebensalter erwähnten, und wie sie von *Weimann*, *Hallervorden*, *Spatz* und mir in Einzelfällen beim Menschen

beobachtet wurden (Abb. 16). Wie ich schon früher an dem von mir beschriebenen Fall gezeigt habe, können die Kalkablagerungen im

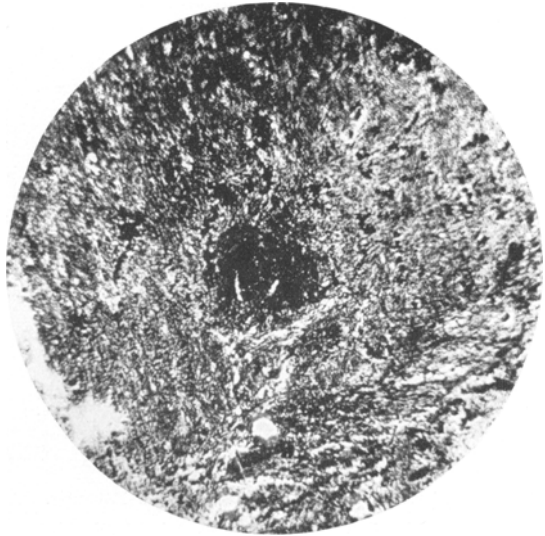


Abb. 13. Pferd 2. 55mal Silber. Plaquesähnliches Gebilde?

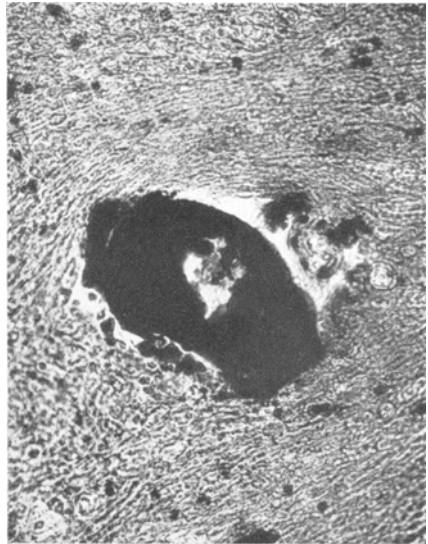


Abb. 14. Pferd 2. 150mal Sudan-Hämatoxylin-Färbung. Stark wandverdicktes Gefäß mit dicker Kalkeinlagerung.

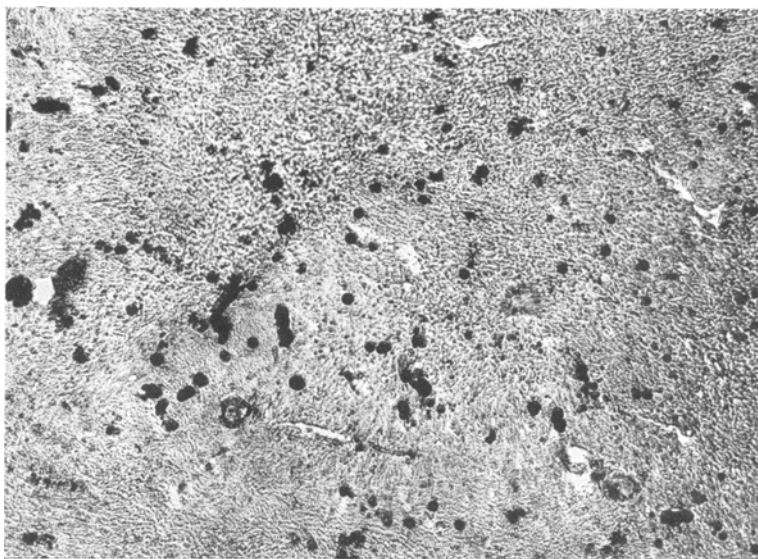


Abb. 15. Pferd 2. 55mal Sudan-Hämatoxylin-Färbung. Ausgedehnte Kalkablagerung im Globus pallidus beim Pferd. Vergleiche Abb. 16 beim Menschen.

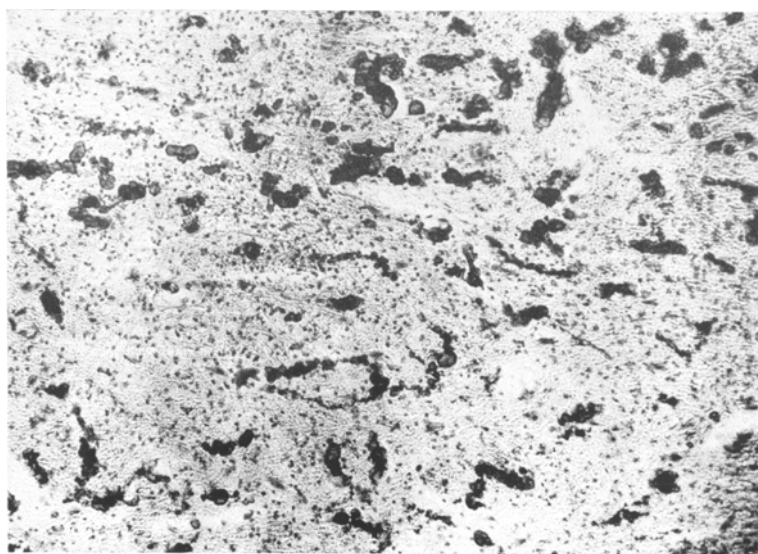


Abb. 16. S.-Nr. 614/35. K. 55mal Nissl-Färbung. Ausgedehnte Kalkablagerung im Globus pallidus beim Menschen.

Globus pallidus, Thalamus und Nucleus dentatus solche Ausmaße erreichen, daß bei Röntgenaufnahmen von Frontalscheiben des Gehirns die anatomische Abgrenzung dieser Kerne im Röntgenbild möglich ist.

In meinem jetzigen menschlichen Untersuchungsgut finden sich ebenfalls wieder 2 ähnliche Beobachtungen, wenn auch nicht in solch starken Ausmaßen wie in dem früher beschriebenen Fall. Einmal handelt es sich um eine 90jährige Frau (Sekt.-Nr. 568/37 Kbg.) mit ausgedehnter Capillarverkalkung und weiterhin um eine 60jährige Frau (Sekt.-Nr. 675/37 Kbg.) mit großer fleckförmiger Verkalkung in der Nachbarschaft mikroskopisch kleiner Erweichungsherde. Ursächlich nehme ich eine vorausgehende Störung des Kalkstoffwechsels an, bei der es zu einer Ablagerung von Kalk in den physiologischen Kalkfängern gekommen ist. Diese Kalkablagerungen sind meines Erachtens den Stoffwechselstörungen und nicht den eigentlichen „Altersveränderungen“ zuzurechnen.

Meine letzte untersuchte Tierreihe umfaßt 40 alte Hunde. Aus der nachfolgenden Tabelle gehen die einzelnen Befunde hervor.

Übersicht über die untersuchten Hunde.

Lfd. Nr.	Makroskopischer Gehirnbefund	Silber	Lipoid periv.	Pigment	Besonderheiten
1	kräftige weiße Trübung	o. B.	reichlich	deutlich	
2	geringe Trübung	o. B.	gering	wenig	
3	geringe Verklebung an der Basis	o. B.	reichlich	wenig	
4	weißliche Trübung entlang der Gefäße	o. B.	reichlich	wenig	
5	ziemlich starke weißliche Trübung perivascular	o. B.	reichlich		
6	etwas schmale Windungen	Inkru- station	reichlich	deutlich	
7	etwas gelbliche Fleckung der Gefäße, leichte weißliche Trübung der Hirnhäute, etwas schmale Windungen	o. B.	deutlich	wenig	Encephalitis
8	o. B.	o. B.	reichlich	reichlich	
9	weiche Hirnhäute trüb	drusen- ähnliche Gebilde	sehr reichlich		Lipoid- speicherung in Hirnhäute
10	o. B.	o. B.	ausgedehnt		
11	starke Trübung perivascular, vereinzelt gelbliche Flecken	o. B.	ausgedehnt		Lipoid- speicherung in Hirnhäute
12	o. B.	starke Inkru- station	ausgedehnt	mäßig	Lipoid- speicherung in Hirnhäute
13	weißliche Trübung entlang der Gefäße, scharf abgesetzte Windungen	o. B.	reichlich		
14	o. B.	o. B.	wenig		

## Übersicht über die untersuchten Hunde (Fortsetzung).

Lfd. Nr.	Makroskopischer Gehirnbefund	Silber	Lipoid periv.	Pigment	Besonderheiten
15	starke Trübung entlang der Gefäße	o. B.	sehr reichlich		
16	geringe Trübung	o. B.	sehr reichlich	nicht vermehrt	
17	geringe Trübung	o. B.	reichlich	wenig	
18	weißliche Trübung	o. B.	reichlich	deutlich	
19	weißliche Trübung um die Gefäße	o. B.	reichlich	reichlich	
20	geringe Trübung	o. B.	deutlich	deutlich	
21	geringe Trübung	o. B.	reichlich		Kalk in Hirnhaut
22	o. B.	o. B.	Spur	o. B.	
23	o. B.	o. B.	reichlich	o. B.	
24	o. B.	o. B.	deutlich	o. B.	
25	o. B.	o. B.	gering	o. B.	
26	leichte Trübung	o. B.	reichlich	deutlich	Kalk in der Dura
27	o. B.	o. B.	reichlich	deutlich	
28	weißliche Trübung entlang der Gefäße, deutlich abgesetzte Windungen	o. B.	reichlich	deutlich	
29	o. B.	o. B.	reichlich		
30	geringe Trübung	o. B.	reichlich		
31	kräftige Trübung	o. B.	wenig		
32	weißliche Trübung, deutlich abgesetzte Windungen	o. B.	reichlich		
33	weißliche Trübung	o. B.	reichlich		
34	geringe Trübung	o. B.	reichlich		
35	starke Trübung	Zellsklerose?	reichlich		
36	o. B.	o. B.	mäßig		
37	geringe Trübung	o. B.	reichlich		
38	kräftige Trübung	o. B.	reichlich	deutlich	
39	diffuse leichte Trübung	o. B.	sehr reichlich		Encephalitis
40	Trübung um die Gefäße	o. B.	wenig		

Die makroskopischen Befunde an den Hundehirnen waren teilweise etwas deutlicher. Die weichen Hirnhäute zeigten oft stärkere weißliche Trübung, besonders um die Gefäße herum. An manchen Gehirnen war eine Verschmälerung der Hirnwindungen erkennbar. In 2 Fällen (Hund 7 und 11) zeigten die Gefäße an der Hirnbasis gelbliche Einlagerungen. Die mikroskopische Untersuchung ergab im Silberbild fast völlig negative Ergebnisse. Sichere Plaquesbildungen waren nicht auffindbar. Bei Hund 9 fand sich eine plaquesähnliche Bildung (Abb. 17),

bei der ich aber in der Wertung zurückhaltend sein möchte, da eine post-mortale Niederschlagsbildung nicht sicher auszuschließen ist. Auffällig

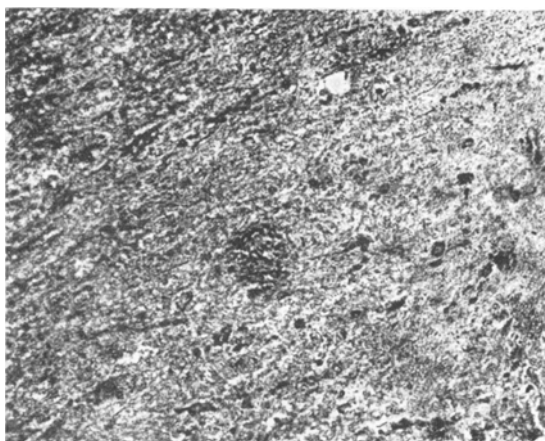


Abb. 17. Hund 9. 120mal Silber. Drusenähnliche Bildung an der Rinden-Mark-Grenze.

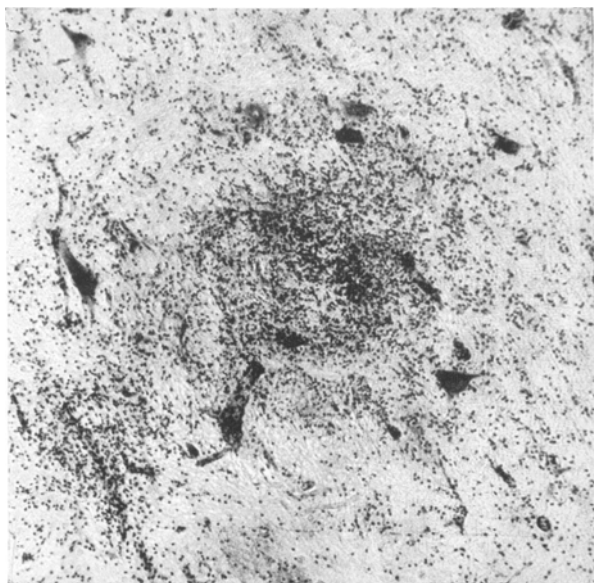


Abb. 18. Hund 39. 45mal Nissl-Färbung. Schwere Encephalitis beim Hund mit diffusen Infiltraten (Staupe Encephalitis?).

war bei 2 Tieren (6 und 12) das starke silbergierige Verhalten der Ganglienzellen mit stellenweiser starker Inkrustation, teilweise in feinkörniger Form. Die Sudanpräparate ergaben durchweg einen sehr reichlichen

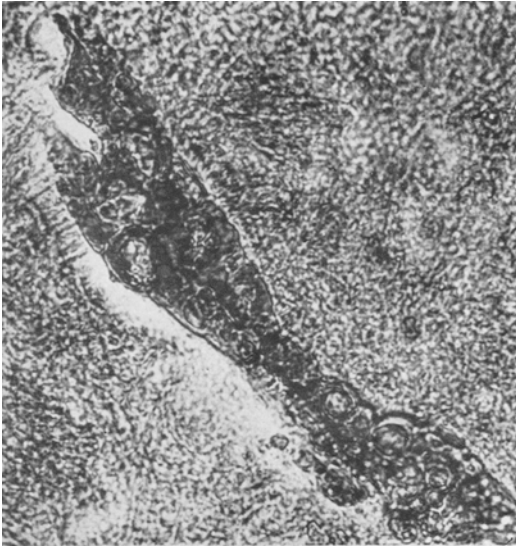


Abb. 19. Hund 21. 225mal Sudan-Färbung.  
Ausgedehnte Lipoidablagerung um ein Gefäß herum.

Als Nebenfunde beobachtete ich bei 2 Hunden eine schwere diffuse Encephalitis (Abb. 18) mit besonderer Lokalisation um den 3. und 4.

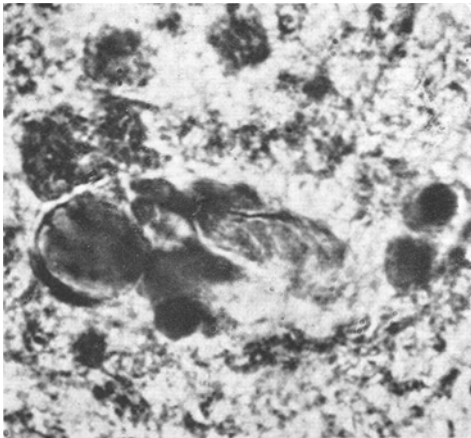


Abb. 20. Hund 20. 1000mal Sudan-Färbung. Großblasige stark lipoidhaltige Zellen perivascular mit randständigem Kern.

Lipoidgehalt um die Gefäße herum, teilweise in ausgesprochen großtropfiger Form (Abb. 19 und 20). Die Lipoidablagerung tritt als regelmäßiger Befund in einer Stärke auf, die beim Menschen als sicher pathologisch zu werten wäre. Der Pigmentgehalt der Ganglienzellen zeigte stellenweise eine deutliche Vermehrung. Kalkablagerungen wurden nur in einem Fall (21) im Bereich der Hirnhäute gefunden. Die Gefäße in der Hirnsubstanz selbst waren nur vereinzelt geringgradig wandverdickt.

Ventrikel herum. Es ist mir leider nicht bekannt, ob die Hunde an Staupe erkrankt waren. Die Veränderungen sind denen bei Staupe beschrieben ähnlich. Die ausgedehnten, zellreichen entzündlichen Herde sind ausgesprochen diffus ohne deutliche Gefäßabhängigkeit.

Bei der vergleichenden Betrachtung meiner Befunde an den Gehirnen von Menschen, Katzen, Pferden und Hunden ergeben sich sowohl Gemeinsamkeiten in den einzelnen Untersuchungsreihen

als auch Verschiedenheiten. Im seitherigen Schrifttum der vergleichenden Altersveränderungen findet sich keine systematische vergleichende Dar-

stellung. Die bei Besprechung der bis jetzt bekannten Altersveränderungen beim Tier erwähnten Untersuchungen an verschiedenen Tieren berühren nur Teilfragen und kommen dadurch auch nur zu Teilergebnissen, die fast alle in der Richtung des Gemeinsamen im Altersprozeß überhaupt liegen. Es wurde seither im wesentlichen auf Pigmentablagerungen in den Ganglienzellen und auf Degenerationserscheinungen in den Ganglienzellen bzw. Verminderung ihrer Zahl geachtet. Diese Dinge scheinen tatsächlich auch ein regelmäßiger Befund im Alter der einzelnen Tiere zu sein. Auch meine Untersuchungsreihen an Menschen, Pferden, Hunden und Katzen bestätigen diese allgemeine Pigmentvermehrung. Auffällig blieb mir jedoch, daß die Darstellbarkeit des Pigments mit Sudan bei Tieren weit- aus schwieriger war und oft erst bei erheblich längerer Färbung als üblich (bis zu 20 Stunden) deutlich möglich war. Wie weit hierbei chemische Verschiedenheiten des Pigments beim Menschen und einzelnen Tieren eine Rolle spielen, ist zunächst nicht zu entscheiden.

Im Gegensatz zu den Untersuchungen mit Hilfe der Fettfärbungen stehen nun meine Befunde mit der Silberimprägnation, auf die in der vorliegenden Arbeit das Hauptgewicht gelegt wurde. Es war naheliegend, die Silberimprägnation in den Vordergrund der vergleichenden Untersuchung zu stellen, da durch sie ja die Kenntnis eines der wesentlichsten Gebiete der Altersveränderungen im menschlichen Gehirn überhaupt erst erschlossen wurde. Hier ergaben sich nun grundlegende Unterschiede. Der auffälligste Befund im Silberbild des alten menschlichen Gehirns ist das Auftreten der senilen Plaques oder Drusen. Ich konnte an meinem großen Material von über 200 Fällen zeigen, daß bei einer Grenze von etwa 85—90 Jahren in jedem Gehirn Plaques nachweisbar sind, wenn auch in verschieden großer Anzahl. Wie oben ausgeführt, stehe ich auf dem Standpunkt, daß es in jedem menschlichen Gehirn zur Ablagerung dieser Gebilde kommt, wenn es nur alt genug wird. Lediglich der Zeitpunkt und die Stärke des Auftretens sind verschieden. Wie ist es nun bei Tieren? Ich habe in meinen Tabellen und Abbildungen 2 Beispiele angeführt, Pferd 2 und Hund 9, bei denen an die Möglichkeit plaques-ähnlicher Bildungen gedacht werden muß, ohne daß allerdings Kunstprodukte sicher auszuschließen sind. Sehe ich von diesen beiden unsicheren Befunden ab, so liefert das Silberbild am gesamten untersuchten Tiermaterial ein negatives Ergebnis. Es erhebt sich die Frage, wie diese Unterschiede zwischen Menschen- und Tiermaterial zu erklären sind.

Wenn wir als wesentliche Grundlage für die Plaquesbildung im menschlichen Gehirn einerseits die kolloidchemischen Erkenntnisse von *Ruzicka* und ihre Anwendung durch *v. Braunmühl* auf das Gehirn annehmen, andererseits berücksichtigen, daß wir von einem bestimmten Lebensalter ab beim Menschen immer Plaques finden, so müssen wir daraus folgern, daß der Dispersationsgrad, der für das Auftreten der Plaques

notwendig ist, in allererster Linie durch das Altern an sich bestimmt ist. Aus meinen Untersuchungen ergab sich kein Anhaltspunkt dafür, daß die häufigeren und bekannteren Änderungen der allgemeinen Stoffwechsellage maßgebend für den verschiedenen Zeitpunkt des Auftretens der Plaques sind. Es muß in erster Linie angenommen werden, daß hier bestimmte konstitutionelle Ursachen eine entscheidende Rolle spielen, wie es sicher auch bei der beschriebenen tuberösen Hirnsklerose der Fall ist. Die auf Grund der Untersuchungen an größerem Material gewonnene, bedeutsame Feststellung, daß sich die wesentlichen sog. „Altersveränderungen im Silberbild“ bei Tieren im allgemeinen nicht finden, kann theoretisch aus zweierlei Ursachen heraus begründet werden. Es muß einmal als möglich erwogen werden, daß der Vorgang des Alterns in ganz anderen Bahnen verläuft als beim Menschen und andererseits muß daran gedacht werden, daß die Tierarten, die untersucht wurden, einfach nicht alt genug werden, um das Altern der Kolloide zu erleben, das zur Plaquesausfällung, wie sie im menschlichen Gehirn auftritt, notwendig ist. Es besteht zunächst kein Grund zur Annahme, daß sich der Altersprozeß im Tiergehirn anders abspielt, als beim Menschen trotz sicherlich vorhandener Verschiedenheiten im chemischen Aufbau der Gehirnssubstanz. Es ist selbstverständlich, daß im Stoffwechselgeschehen des Gehirns Verschiedenheiten zwischen einzelnen Tierarten bestehen. Einen Hinweis hierfür geben meine sehr verschiedenartigen Befunde des Lipoidgehalts um die Hirngefäße herum bei den verschiedenen Tierarten. Diese Abweichungen sind aber kein Beweis für die Annahme eines verschiedenen Ablaufs des Alterns. Ich nehme als wahrscheinlich an, daß die untersuchten Tiere lediglich nicht das Lebensalter erreichen, das zur Ausfällung silberimprägnierbarer Ablagerungen notwendig ist. Leider ergab sich für mich nicht der besonders glückliche Zufall, einmal das Gehirn eines Tieres zu untersuchen, das ein etwa dem menschlichen entsprechendes Lebensalter erreicht, z. B. das Gehirn eines alten Elefanten oder Krokodils. Solange diese Möglichkeit nicht gegeben ist, kann eine endgültige Entscheidung nicht getroffen werden, warum diese eindeutigen Unterschiede bestehen. Es kann nur als Tatsache festgestellt werden, daß diese Verschiedenheiten vorhanden sind. Trotz des Fehlens der argentophilen Ablagerungen in den von mir untersuchten Tiergehirnen — abgesehen von den nicht sicher zu bewertenden Befunden bei Pferd 2 und Hund 9 — glaube ich jedoch nicht, daß das Auftreten dieser Ablagerungen im alten menschlichen Gehirn eine für den menschlichen Altersvorgang spezifische Erscheinung ist. Ich glaube nicht, daß im Naturgeschehen des Alterns von Mensch und Tier wesentliche Unterschiede bestehen und nehme an, daß die im menschlichen Gehirn aufzufindenden silberimprägnierbaren Ablagerungen lediglich ein Phänomen des Alterns der Substanz an sich darstellen.



### Zusammenfassung.

An etwa 6000 histologischen Präparaten wurden vergleichende pathologisch-anatomische Untersuchungen an Gehirnen von Menschen, Katzen, Pferden und Hunden vorgenommen. In erster Linie befaßt sich die Arbeit mit einer im Schrifttum seither fehlenden vergleichenden Darstellung von Altersveränderungen des Gehirns. Im Vordergrund stehen die Befunde im Silberimprägnierten Präparat, in zweiter Linie im Fettpräparat.

Zunächst wird auf die Ergebnisse an 221 von mir untersuchten menschlichen Gehirnen eingegangen im Zusammenhang mit den bekannten im Schrifttum niedergelegten Altersveränderungen. Ich fand unter meinen Fällen 118mal senile Plaques oder Geflechte. In den 20 Fällen von 90 Jahren und älter fand ich diese Gebilde regelmäßig. Auf Grund meiner in der Arbeit niedergelegten Befunde, insbesondere unter Zugrundelegung der großen Anzahl von besonders alten Gehirnen, wie sie in einem solchen Ausmaß seither noch nicht untersucht wurden, stehe ich auf dem Standpunkt, daß in jedem menschlichen Gehirn Plaques zu finden sind, wenn ein gewisses Lebensalter, das zwischen 85 und 90 Jahren liegt, erreicht ist. Der Zeitpunkt früheren oder späteren Auftretens und die Stärke des Auftretens sind vorwiegend an innere Ursachen, wahrscheinlich chemisch konstitutioneller Art gebunden. Die genauere chemische Klärung der Plaqueszusammensetzung bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten. Die Entstehungsweise der Plaques und Geflechte wird weitgehend durch die *v. Braunmühl'sche* kolloidchemische Auffassung erklärt, jedoch spielen sekundäre Veränderungen sicher eine größere Rolle in dem zur Darstellung gelangenden Bild. Als wesentlichen Befund konnte ich zeigen, daß chemisch eine Substanz die in Xylol und Aceton löslich ist, bei der Plaquesbildung beteiligt ist.

An besonderen Einzelfällen werden eine tuberöse Hirnsklerose und 2 Fälle von *Alzheimerschen* Krankheit beschrieben.

An den 40 Hunden, 13 Katzen und 6 Pferden, die untersucht wurden, ergab das Silberbild keine typischen Altersveränderungen. Im Fettpräparat fand sich eine im Alter zunehmende Pigmentablagerung in den Ganglienzellen. Bemerkenswert ist der regelmäßige starke Lipoidgehalt um die Hirngefäße bei Hunden und Katzen im Gegensatz zu Pferden und besonders zum Menschen. Verschiedenartige Stoffwechselvorgänge im Hirngewebe sind hierfür wohl ausschlaggebend. Die Kenntnis dieser Unterschiede ist besonders wichtig für tierexperimentelle Untersuchungen, um nicht Fehlschlüsse aus solchen Befunden zu ziehen. Einige weitere bemerkenswerte vergleichende Befunde werden besonders angeführt. Bei Katzen fanden sich ähnliche Kalkherde wie in seltenen Fällen beim Menschen. Ausgesprochen gleichartige Bilder zeigen ausgedehntere Kalkablagerungen bei Pferd und Mensch vorwiegend im Hirnstamm. Bei einer Katze fand sich ein echtes Gliom.

Die unterschiedlichen Befunde an Menschen- und Tiergehirnen werden mit dem Ergebnis erörtert, daß trotz der im Silberbild im allgemeinen negativen Tierbefunde die silberimprägnierbaren Ablagerungen nicht eine spezifische Eigenschaft des alten menschlichen Gehirns darstellen, sondern ein Merkmal der alten Gehirnssubstanz als solcher sind. Die Tieruntersuchungen zeigten, daß die silberimprägnierbaren Ablagerungen nicht innerhalb des Lebenszyklus z. B. des Hundes oder der Katze als Alterserscheinung an und für sich auftreten. Hunde, Pferde, Katzen erreichen einfach nicht das Lebensalter, das erforderlich ist zum notwendigen Altern der Substanz bis zur Ausfällung argentophiler Ablagerungen.

### Schrifttum.

#### Übersichten mit ausführlichen Literaturangaben.

*Gellerstedt*: Uppsala Lak. för. Förh. **38**, H. 5/6 (1933). — *Grünthal*: Die pathologische Anatomie der senilen Demenz und der *Alzheimerschen* Krankheit. *Bumkes* Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. 11. — *Hirsch*: Das Altern und Sterben des Menschen vom Standpunkt seiner normalen und pathologischen Leistung. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 17. — *Korschelt*: Altern und Sterben bei Tieren und Pflanzen. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 17. — *Singer*: Erg. Biol. **7** (1931).

#### Weitere berücksichtigte Arbeiten.

*Bauer, Erwin*: Arch. mikrosk. Anat. u. Entw.mechan. **101** (1924). — *Belmonte*: Virchows Arch. **294** (1935). — *Bloco et Marinesco*: Gem. méd. **12** (1892). Zit. bei *Gellerstedt*. — *Bouman*: Z. Neur. **94** (1925). — *Brain* **57** (1934). — *Braunmühl*: Z. Neur. **133** (1931). — *Braunmühl, v.*: Z. Neur. **142** (1932). — *Bravetta, E.*: Note Psychiatr. **64** (1935). Ref. Zbl. Neur. **78**. — *Brun*: Schweiz. Arch. Neur. **16 I** (1924). — *Bürger*: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1934**. — *Bürger u. Schlomka*: Klin. Wschr. **1928 II**. — *Busack*: Hundesport u. Jagd **44** (1929). — *Canziani*: Riv. Pat. nerv. **46** (1935). Ref. Zbl. Neur. **80**. — *Demange*: Das Greisenalter. Leipzig 1887. — *Dhar*: J. physic. Chem. **30** (1926); **34** (1930). — *Dhar u. Chakraararti*: Kolloid-Z. **42** (1927). — *Disselhorst*: Kühn-Arch. **7** (1918). — *Divry*: J. belge Neur. **35** (1935). — *Dogliotti e Santi*: Boll. Soc. Biol. sper. **8** (1933). — Ref. Ber. ges. Physiol. **76**. — *Donald, Mc.*: Med. J. **126**. — *Finarson, L. et H. Okkels*: Ann. d'Anat. path. **13**, No 5, 557 (1936). *Fischer*: Mschr. Psychiatr. **1907**. — *Gozzana, M.*: Boll. Soc. Biol. sper. **9** (1934). Ref. Zbl. Path. **63**. — *Gressel*: Z. Vet.kde **43** (1931). — *Grünthal*: Z. Neur. **111** (1927). Sonderdruck. — Fortschr. Neur. **4** (1932). — *Harms*: Zool. Anz. **11** (1912). — *Heinrich*: Z. exper. Med. **96** (1935). — *Hodge*: J. of Physiol. **17** (1894/95). — *Hurst*: Ref. Jber. Tierheilk. **58**. — *Joest*: Spezielle pathologische Anatomie der Haustiere, Bd. 2: Zentrales Nervensystem. Berlin 1937. — *Kikuchi*: Arch. Tierheilk. **58** (1928). — *Korschelt*: Sitzgsber. naturforsch. Ges. Marburg **1920**. — Lebensdauer, Altern, Tod, 3. Aufl. Jena 1924. — *Kotovsky*: Biol. Zbl. **49** (1929). — Amer. J. Physiol. **90** (1929). — Allgemeine vergleichende Biologie des Alters (Genese des Alters), 1931. Scritti biol. **9** (1934). Ref. Ber. ges. Physiol. **87**. — Biol. generalis (Wien) **11** (1935). Ref. Ber. ges. Physiol. **94**. — *Kroon*: Die Lehre der Altersbestimmung bei den Haustieren. Hannover 1929. — *Kuczynski*: Krkh. forsch. **1** (1925). — *Leupold*: Verh. dtsch. path. Ges. **1934**. — *Liebers*: Mschr. Psychiatr. **90** (1935). — *Maleci*: Arch. ital. Anat. **33** (1934). Ref. Zbl. Neur. **75**. — *Marchand, Petit, Pecard*: Gliosarkom

beim Hund. Zit. bei Joest. — *Marinesco*: C. r. Soc. Biol. Paris **65** (1913). — Rev. Soc. argent. Biol. **10** (1934). Ref. Zbl. Neur. **80**. — Etudes sur le mécanisme histobiochimique de la vieillesse et du rajeunissement Hommage Mém. Cantacuzène 1934. Ref. Zbl. Neur. **75**. — *Marinesco-Minea*: Mschr. Psychiatr. **31** (1932). — *Metschnikoff*: Beiträge zu einer optimistischen Weltauffassung. München: J. F. Lehmann 1908. — *Milks and Olafson*: Cornell Veterinarian **26** (1936). Ref. Jber. Tierheilk. **60**. — *Mühlmann*: Zbl. Path. **24** (1913). — Virchows Arch. **212** (1913). — Dtsch. Arch. klin. Med. **174** (1932). — *Müller, W.*: Mschr. Psychiatr. **86** (1933). — Fortschr. Röntgenstr. **53** (1936). — *Müller-Deham*: Die inneren Erkrankungen im Alter. Wien 1937. — *Neubürger u. Rösch*: Virchows Arch. **294** (1935). — *Neumann*: Virchows Arch. **291** (1933). — *Ostertag*: Virchows Arch. **275** (1930). — *Perusini*: Fol. neurobiol. **6** (1912). — *Piana*: Clin. vet. **12**, 5—13 (1889). Zit. bei Joest. — *Pixell-Goodwich*: Quart. J. microsc. Sci. **64** (1920). — *Pütter*: Virchows Arch. **261** (1926). — *Redlich*: Jb. Psychiatr. **17** (1898). — *Ribbert*: Der Tod aus Altersschwäche. Bonn 1908. — *Rocasolano*: Kolloidchem. Beitr. **19**. — *Rössle*: Erg. Path. **18**, 2 (1917). — *Ruzicka*: Arch. mikrosk. Anat. u. Entw.mechan. **101** (1924). — Roux' Arch., Festschr. f. Driesch **2** (1927). — *Saitschenko*: Biochem. Z. **219** (1930). — *Scharrer*: Z. Neur. **148** (1933). — *Scherer*: Z. Neur. **136** (1931). — *Schmidt, H.*: Jena. Z. Naturwiss. **59** (1923). — *Scholl*: Diss. Gießen 1929. — *Siegmund*: Med. Klin. **1921**. — *Simchowicz*: Histol. Arb. Großhirnrinde **4**, 1—3 (1910). — Revue neur. **1924 I**. — *Spatz*: Pathologisch-anatomische Befunde bei der senilen, präsenilen und arteriosklerotischen Demenz. Bumkes Lehrbuch der Geisteskrankheiten, 1936. — *Spielmeyer*: Dtsch. med. Wschr. **1911 II**. — Histopathologie des Nervensystems. Berlin 1922. — *Sträussler*: Z. Neur. **2** (1910). — *Struwe*: Z. Neur. **122** (1929). — *Szabo, S. u. M. Szabo*: Z. vergl. Physiol. **15** (1931). — *Szule, G.*: Lek. Wojsk. (Warszawa) **27** (1936). Ref. Ber. ges. Physiol. **96**. — *Uyematsu*: J. nerv. Dis. **57**, Nr 1—3 (1923). — *Viale*: Boll. Soc. Biol. sper. **7** (1932). — *Wetzel*: Anat. Anz. **75**, Erg.-H., 15—36, 57—59 (1932). — *Weyer*: Z. Zellforsch. **14**.

---